

Aus der
Universität Potsdam
Humanwissenschaftliche Fakultät

Professur für Sportmedizin und Sportorthopädie (Direktor: Prof. Dr. med. F. Mayer)

HABILITATIONSSCHRIFT

Standardisierung der chirurgischen Therapie bei Lipödem Patienten

Zur Erlangung der venia legendi

Für das Fach

Gesundheitswissenschaften

Mit dem Schwerpunkt Rekonstruktive Plastische Chirurgie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Humanwissenschaftlichen Fakultät

Universität Potsdam

von

Dr. med. Mojtaba Ghods

Dekanin:

Eingereicht:

Gutachter 1:

Gutachter 2:

Published online on the
Publication Server of the University of Potsdam:
<https://doi.org/10.25932/publishup-53829>
<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus4-538299>

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung	4
2.1 Ätiologie.....	7
2.2 Epidemiologie	10
2.3 Symptomatik und Klassifikation	12
2.4 Folgeerscheinungen des Lipödems	14
2.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen.....	16
Klinische Untersuchung.....	16
Labordiagnostik.....	17
Apparative Diagnostik	17
2.6 Differentialdiagnostik	19
2.7 Aktuelle Forschung.....	20
3 Zielstellung.....	23
3.1 Tabelle 3 - Referenzpublikationen	26
4 Methoden & Ergebnisse: Entwicklung moderner Therapieverfahren.....	27
4.1 Algorithmus auf Grundlage der evidenzbasierten Therapie.....	27
4.2 Standardverfahren für die lymphgefäßschonende Liposuktion.....	30
4.3 Perioperatives Management.....	34
4.4 Langzeitergebnisse.....	37
4.5 Einfluss Kovariablen	41
4.6 Einfluss Liposuktion auf assoziierte Begleiterkrankungen	45
4.7 Komplikationen	48
4.8 Gewebereduktionplastiken nach Liposuktion bei Lipödem	51
4.9 Therapiemanagement von <i>large-volume</i> Liposuktionen bei <i>Von-Willebrand-Syndrom</i>	53
5 Diskussion.....	57
5.1 Algorithmus auf Grundlage der evidenzbasierten Therapie.....	57
5.2 Standardverfahren für die lymphgefäßschonende Liposuktion.....	59

5.3 Perioperatives Management	61
5.4 Langzeitergebnisse.....	62
5.5 Einfluss Kovariablen	65
5.6 Einfluss Liposuktion auf assoziierte Begleiterkrankungen	67
5.7 Komplikationen	69
5.8 Gewebereduktionplastiken nach Liposuktion bei Lipödem	70
5.9 Megaliposuktionen bei Patientinnen mit von-Willebrand-Syndrom	71
6 Ausblick.....	75
7 Danksagung	78
8 Literaturverzeichnis	79
9 Anhang.....	97
9.1 Druckversionen Originalarbeit: Arch Plast Surg 2017	97
9.2 Druckversionen Originalarbeit: Vasomed 2017	98
9.3 Druckversionen Originalarbeit: Handchir Mikrochir Plast Chir 2018	99
9.4 Druckversionen Originalarbeit: Vasomed 2019.....	100
9.5 Druckversionen Originalarbeit: dermatol (Praktische Dermatologie) 2020	101
9.6 Druckversionen Originalarbeit: Dtsch Arztebl Int 2020	102
9.7 Druckversionen Originalarbeit: Aesthetic Plast Surg 2020	103
9.8 Druckversionen Originalarbeit: Dermatol Ther 2020	104
9.9 Druckversionen Originalarbeit: Plast Reconstr Surg 2021	105
9.10 Druckversionen Originalarbeit: Clin Hemorheol Microcirc 2021.....	106

Abkürzungsverzeichnis

ADSC	<i>eng. adipose-derived stem cells</i>
ADRF	<i>eng. Adipocyte-derived relaxing factor</i>
AIK	Apparative intermittierende Kompression
AWB	Anwendungsbeobachtung
BMI	Body-Mass-Index
DEXA	<i>eng. dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DGPRÄC	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen
ER	Östrogenrezeptor
FGF2	<i>eng. Fibroblast Growth Factor</i>
IL-8	Interleukin-8
IGF-1	<i>eng. Insulin-like growth factor 1</i>
IQA	Interquartilsabstand
KPE	kombinierte physikalische Entstauungstherapie
MLD	Manuelle Lymphdrainage
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	nicht angegeben
QoL	Lebensqualität (<i>eng. quality of life</i>)
RCT	randomisierte, kontrollierte Studien
TLA	Tumeszenz-Lokalanästhesie
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TVT	Tiefe Venenthrombose
VAL	Vibrations-assistiert Liposuktion
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	<i>eng. Vascular-Endothelial-Growth-Faktor</i>
VWS	Von-Willebrand-Syndrom
WAL	Wasserstrahl-assistierte Liposuktion
WHR	Waist-Hip-Ratio
WHtR	Waist-Height-Ratio

1 Zusammenfassung

Das Therapiemanagement bei Lipödem stellt auf Grund unzureichenden Wissensstandes in entscheidenden Aspekten eine besondere Herausforderung dar. Da die Pathogenese der Erkrankung nicht hinreichend geklärt ist und bislang kein pathognomonisches Diagnostikkriterium definiert wurde, beklagen viele Betroffene einen langjährigen Leidensweg bis zur Einleitung von Therapiemaßnahmen. Durch Steigerung der Awareness der Erkrankung in den letzten Jahren konnten die Intervalle bis zur korrekten Diagnose erfreulicherweise erheblich verkürzt werden. Obwohl die Zuordnung der Beschwerden zu einer klar definierten Erkrankung für viele Patientinnen eine Erleichterung ist, stellt die Erkenntnis über begrenzte Therapiemöglichkeiten häufig eine neuerliche Belastung dar.

Als Konsequenz der ungeklärten Pathogenese konnte bis dato keine kausale Therapie für das Lipödem definiert werden. Zu Beginn waren die Möglichkeiten konservativer Behandlungsstrategien nur eingeschränkt in den Rahmen eines allgemeingültigen Konzeptes involviert und insbesondere Limitationen nicht klar definiert. Obwohl in diversen Bereichen der Therapie weiterhin keine ausreichende Evidenz besteht, konnten durch eine systematische Aufarbeitung die grundsätzlichen Behandlungsoptionen in Relation zueinander gesetzt werden. Betroffene Patientinnen, sowie die verschiedenen in die Behandlung integrierte medizinische Disziplinen verfügen somit über einen grundsätzlichen Handlungsalgorithmus, deren Empfehlungen über einfache Rezeptierung von Lymphdrainage und Kompressionsbekleidung hinausgehen. Durch kritische Reflexion der geltenden Dogmata wurde ein interdisziplinärer Leitfaden vorgeschlagen, der auf nachvollziehbare Weise im Sinne eines Stufenschemas alle wesentlichen Therapiesäulen in einen allgemeingültigen Behandlungsplan einbindet.

Im vielschichten Management der Erkrankung verbleibt die operative Behandlung, die Liposuktion, allerdings häufig als „*ultima ratio*“ nach ausbleibender Linderung unter konservativen Therapiemaßnahmen. Die wesentliche Zielstellung der vorliegenden Arbeit konzentriert sich demnach auf die Optimierung des operativen Vorgehens in der Durchführung von Liposuktionen bei Patientinnen mit Lipödem und zeigt sowohl Grenzen der Indikationsstellung, als auch Potenzial des Behandlungserfolges im Langzeitverlauf auf. Langzeitergebnisse zeigen, dass die Liposuktion als sicherer Eingriff mit dem Potenzial einer nachhaltigen Symptomreduktion für Lipödem-Patientinnen angesehen werden kann. Betont werden soll zudem die Notwendigkeit der Verzahnung operativer Maßnahmen mit konservativen Therapien und somit die Integration der Liposuktion als sinnvolle Behandlungsalternative in ein klar umrissenes Therapiekonzept.

Methodisch greift die Arbeit auf insgesamt 10 Publikationen zurück. Die hier postulierte mehrzeitige Megaliposuktion zur Therapie des Lipödems, mit summierten

Gesamtaspirationsvolumina über alle Eingriffe von bis zu 66.000 ml, konnte als evidenzbasiertes Therapieverfahren bestätigt und validiert werden. Die beschriebenen niedrigen Komplikationsraten sind unter Anderem Resultat einer differenzierten, individualisierten perioperativen Strategie. Neben der Berücksichtigung grundsätzlicher methodischer Prinzipien existieren allerdings vielfältige Variationen, deren Implikationen auf Komplikationsraten jeweils differenziert zu betrachten sind. Es existiert zwar kein Konsensus für ein allgemeingültiges Standardverfahren der Liposuktion, allerdings konnten zahlreiche Elemente im perioperativen Management definiert werden, die unabhängig von der verwendeten Operationstechnik einen potenziellen positiven Einfluss auf das Outcome haben. Obwohl die Liposuktion bei Lipödem somit zusammenfassend mittlerweile als sicheres Verfahren gelten kann, sind einige Aspekte weiterhin nicht abschließend geklärt. Hierbei stehen vor allem das Volumenmanagement und die standardisierte Festlegung des maximalen Aspirationsvolumens im Fokus.

Die Analyse verschiedener Kovariablen auf die Linderung Lipödem-assoziiierter Symptome nach Liposuktion zeigt, dass Alter, Body-Mass-Index (BMI) und präoperatives Stadium der Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben und in der Planung des mehrzeitigen operativen Vorgehens berücksichtigt werden müssen. BMI- oder körperrgewichtabhängige Zielgrößen der Absaugvolumina waren als Prognosefaktor für das postoperative Outcome dagegen nicht relevant. Inwieweit dies möglicherweise an der Überschreitung des „notwendigen“ Volumengrenzwerts für adäquate Symptomlinderung durch reguläre Durchführung von Megaliposuktionen liegen könnte, oder ob dieser Parameter tatsächlich keinen Einfluss auf das Ergebnis nach Operation besitzt, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Weiterhin konnte ein positiver Nutzen auf assoziierte Begleiterkrankungen bei Lipödem nachgewiesen werden. Das Spektrum der Behandlungsmethoden kann durch reguläre Integration der Liposuktion in das Therapieschema somit um eine nachhaltige Alternative sinnvoll ergänzt werden. Im Unterschied zur alleinigen konservativen Therapie kann hierdurch ein wesentlicher Schritt weg von der alleinigen symptomatischen Therapie gemacht werden. Zudem die vielfältige Symptomatik der diversen assoziierten Komorbiditäten zu berücksichtigen. Als Konsequenz und für die Notwendigkeit eines ganzheitlichen, interdisziplinären Therapieansatzes wäre der Terminus „Lipödem-Syndrom“ möglicherweise treffender und wird zur Diskussion gestellt.

Für ein gesondertes Patienten Klientel wurden zudem basale Grundsätze im perioperativen Vorgehen differenziert aufgearbeitet. Lipödem-Patientinnen mit begleitendem von-Willebrand-Syndrom stellen im Hinblick auf Blutungskomplikationen eine außerordentliche Herausforderung dar. Die vorliegenden evidenzbasierten Empfehlungen zum Therapiemanagement dieser Patientinnen bei Eingriffen ähnlicher Risikoklassifizierung

wurden systematisch aufgearbeitet und in Bezug zu den speziellen Anforderungen bei Megaliposuktionen gebracht. Das dabei erarbeitete Therapieschema wird die präoperative Detektion von Koagulopathien im Allgemeinen, sowie die perioperative Komplikationsrate bei von-Willebrand-Patientinnen im Speziellen zukünftig erheblich verbessern.

Zusammenfassend konnte somit ein allgemeingültiger Algorithmus für die moderne und langfristig erfolgreiche Therapie von Lipödem-Patientinnen mit besonderem Fokus auf die Megaliposuktion erarbeitet werden. Bei adäquatem perioperativem Management und Berücksichtigung der großen Volumenverschiebungen kann der Eingriff komplikationsarm und sicher durchgeführt werden. Nicht abschließend geklärt ist derzeit die Pathophysiologie der Erkrankung wobei eine immunologische Genese sowie die primäre Pathologie des Lymphgefäßsystems bzw. der Fett(vorläufer)zellen als Erklärungsmodelle favorisiert werden. Die Entwicklung diagnostischer Biomarker sollte dabei verfolgt werden.

2 Einleitung

Das Lipödem gilt als chronische und progredient verlaufende Erkrankung und ist durch eine disproportionale Fettverteilungsstörung zwischen Stamm und Extremitäten gekennzeichnet ist [5]. Die Ursache der umschriebenen, symmetrisch lokalisierten Unterhautfettgewebsvermehrung der unteren und/oder oberen Extremitäten ist noch nicht hinreichend geklärt [2, 5]. Leitsymptom der Erkrankung und wichtigstes Kriterium zur Abgrenzung wichtiger Differentialdiagnosen ist der im Tagesverlauf zunehmende Schmerz in den betroffenen Arealen (Spontanschmerzen, Berührungsschmerz und Druckschmerz) [6, 7]. Weiterhin kennzeichnend für das Krankheitsbild sind eine gesteigerte Hämatomneigung nach Bagateltraumen und eine Assoziation zu diversen Begleiterkrankungen wie Hypothyreose, morbider Adipositas, Depression und Migräne, sowie psychosozialen Beeinträchtigungen [8-10]. Betroffen sind fast ausschließlich Frauen und über die Manifestation erster klinischer Symptome wird häufig in Phasen hormoneller Umstellungen wie Pubertät, Schwangerschaft oder Menopause berichtet [11]. Die Diagnostik erfolgt überwiegend klinisch durch gezielte Anamnese, Inspektion und Palpation [5]. Bislang ist kein valider Biomarker oder apparativer Test zur Differenzierung von anderen Erkrankungen beschrieben, sodass die Diagnosestellung maßgeblich auf der klinischen Erfahrung des Untersuchers und den Angaben der Patientinnen beruht [12].

Für das Lipödem werden häufig synonyme Begriffe für das gleiche Krankheitsbild verwendet, die vor allem den Schmerzcharakter der Erkrankung in den Vordergrund stellen: *Lipomatosis dolorosa*, *Lipohypertrophia dolorosa*, *Adipositas dolorosa*, *Lipalgie*, *Adiposalgie*, schmerzhaftes Säulenbein, schmerzhaftes Lipödemsyndrom, *Lipohyperplasia dolorosa*. Im Rahmen der S1-Leitlinie AWMF zum Lipödem von 2015 wird aber ausschließlich der Begriff Lipödem verwendet [5]. Der Begriff des Lipödems für das Krankheitsbild ist tatsächlich irreführend, da es sich nach bisherigem Erkenntnisstand initial nicht um ein *Ödem*, also eine Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe handelt, und es in den frühen Stadien sogar zu einem gesteigerten Lymphtransport kommt [13]. Erst bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn die Belastung des Lymphsystems mit Gewebsflüssigkeit die vorhandenen Transportkapazitäten überschreitet, kann es zu einer Dekompensation des Lymphsystems mit Ausbildung eines sekundären Lymphödems auf der Grundlage der sogenannten Hochvolumentransportinsuffizienz kommen [14].

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation erfolgte bereits 1940 durch die amerikanischen Ärzte *Edgar Van Nuys Allen* und *Edgar Alphonso Hines Jr.* [6]. Obwohl das Lipödem lange Zeit nur wenig Beachtung fand, konnte in den letzten Jahren die allgemeine Awareness deutlich gesteigert werden [2, 15]. Noch bis vor wenigen Jahren war der Begriff des Lipödems nahezu nicht präsent in den medizinischen

Fachkreisen und in der breiten Öffentlichkeit [16]. Nicht zuletzt durch das Bestreben der Gesundheitspolitik die Kostenübernahme der Liposuktion unter gewissen Auflagen zu genehmigen [17] hat sich in den letzten Jahren ein größeres Interesse an dem Krankheitsbild entwickelt und ist in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt. Dies wird zu einem durch die Anzahl der bei Pubmed gelisteten Arbeiten (Suchbegriff „lipedema OR lipoedema OR lipödem“) deutlich, die 1951 nur eine, 1999 ebenfalls eine Publikation, 2009 schon 5 Publikationen und 2020 bereits 46 Arbeiten auflistet (Abb. 1). Zum anderen beweist die Anzahl der in der Suchmaschine Google registrierten Klicks für den Suchbegriff „lipedema“ (*engl.* Lipödem) ein gesteigertes Interesse der Öffentlichkeit an dem Krankheitsbegriff in den letzten Jahren und das Thema scheint in breiten Bevölkerungskreisen angekommen zu sein (Abb. 2).

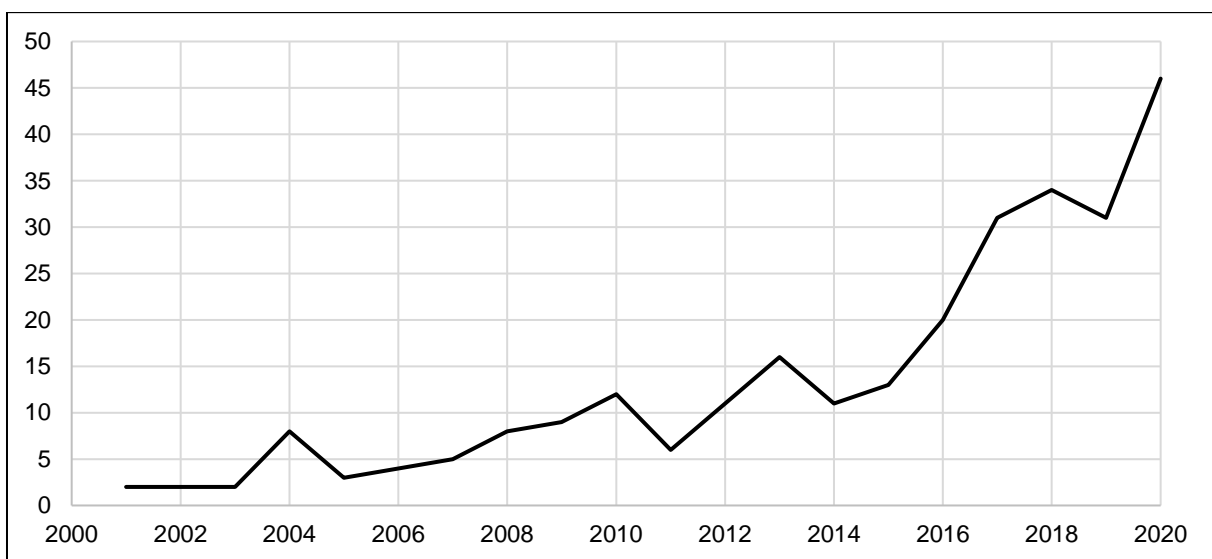


Abbildung 1. Darstellung der bei Pubmed gelisteten Arbeiten von 2001 bis 2020 nach Anzahl der Publikationen

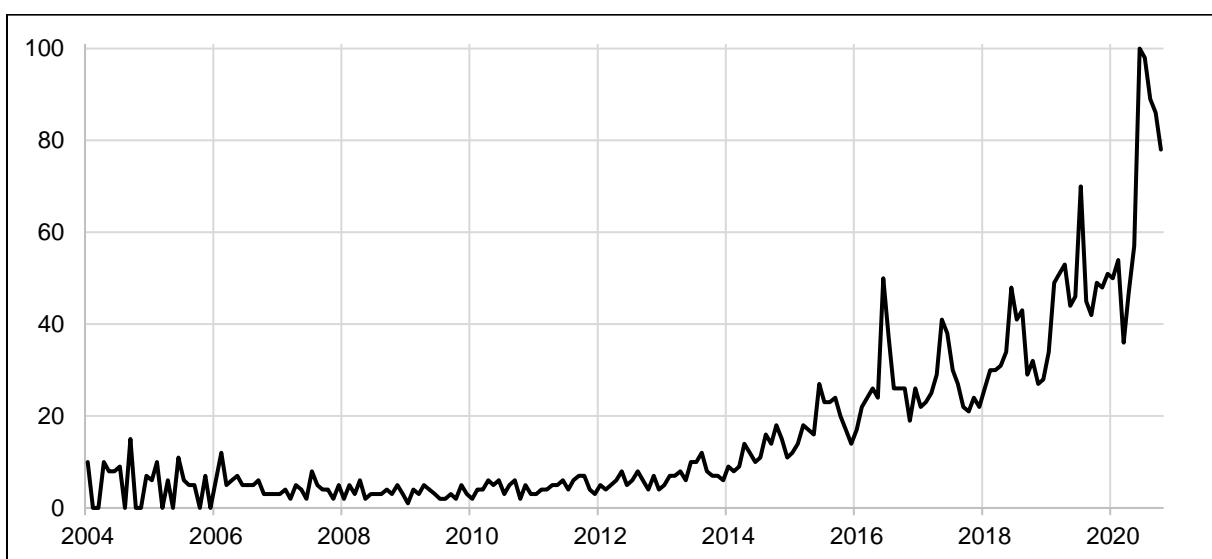


Abbildung 2. Anzahl der weltweit registrierten Suchen nach „lipedema“ in der Suchmaschine Google von Januar 2004 bis Oktober 2020. Quelle: <https://trends.google.de>
Der Wert 100 steht für die höchste Beliebtheit dieses Suchbegriffs. Der Wert 50 bedeutet, dass der Begriff halb so beliebt ist und der Wert 0 bedeutet, dass für diesen Begriff nicht genügend Daten vorliegen.

Trotz der erfreulichen Entwicklung der gestiegenen Aufmerksamkeit für das Krankheitsbild ist auch achtzig Jahre nach der Erstbeschreibung wenig über Epidemiologie, Pathogenese und evidenzbasierter Therapie des Lipödems bekannt [2, 6, 18]. Umso gravierender ist es, dass nach Schätzungen alleine in Deutschland rund 3,5 Millionen Patientinnen unter einem Lipödem leiden [19], die aufgrund von Unkenntnis des Krankheitsbildes und Unsicherheit in der Diagnosestellung keiner adäquaten Therapie zugeführt werden. Unter der Annahme, dass nur 21,8 % der Betroffenen primär eine korrekte Diagnose erhielten und rund die Hälfte der Patientinnen zwischen 2 und 5 Arztkontakten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 11,8 Jahre von dem Auftreten der ersten Beschwerden bis zur korrekten Diagnosestellung benötigen, dann wird das krasse Missverhältnis von Behandlungsbedarf und durch die gesetzlichen Krankenkassen finanzierte Therapieoptionen deutlich [20]. Vielfach haben die Betroffenen einen langjährigen Leidensweg mit mehrfachen frustran verlaufenden Diäten ohne nachhaltiger Gewichtsreduktion und ausgeprägter körperlicher Betätigung hinter sich, bei gleichzeitigem Erkrankungsprogress und Zunahme der Beschwerden [21]. Häufig stehen die Patientinnen mit Ihrer Erkrankung und den dafür anfallenden Kosten alleine da und sind neben den somatischen Beschwerden psychisch belastet [22].

2.1 Ätiologie

Die Pathogenese des Lipödems ist weitgehend unbekannt. Die bislang publizierten Hypothesen versuchen die Krankheitsmerkmale Schmerz, begleitendes Ödem, Fettverteilung und Hämatomneigung zu erklären – ohne dass der Pathomechanismus abschließend verstanden ist [2] (Abb.3).

Aufgrund einer familiären Häufung [23-26] wird über eine genetische Komponente diskutiert [12, 24, 27], die möglicherweise mit einem X-chromosomal-dominanten Erbgang einhergeht oder autosomal-dominant mit inkompletter Penetranz und Geschlechtsrestriktion aufgrund des vorwiegenden Auftretens bei Frauen vererbt wird [28, 29].

Da das Lipödem fast ausschließlich Frauen betrifft, wird eine geschlechtsspezifische Ätiopathogenese vermutet. Die Erkrankung tritt vor allem in Phasen hormoneller Veränderungen nach der Pubertät bei Frauen auf [10, 30]. Anzumerken ist, dass einige Autoren in den Phasen der hormonellen Umstellung der Frau lediglich einen aggravierenden Faktor sehen, der nicht ursächlich für das Lipödem ist [31]. Unter der Annahme von Östrogen als onset-trigger für den Krankheitsbeginn wurde – im Widerspruch zur Theorie eines autosomal-dominantes Vererbungsmusters mit inkompletter Penetranz – die Hypothese einer östrogenregulierten, polygenetischen Störung formuliert. Nach dieser Hypothese soll ein verändertes Östrogen-Rezeptor-Muster im Hypothalamus zentral zu einer veränderten Appetitwahrnehmung und damit zu einer gestörten Gewichtskontrolle führen. Auf peripherer Ebene könnte ein pathologisches Verteilungsmuster von alpha- und beta- Östrogenrezeptoren (Expression ER- α ↓, Expression ER- β ↑) [32] eine verminderte basale Lipolyse und eine gesteigerte Expression von Enzym-codierenden Genen der Lipogenese erklären [33], was in der Folge möglicherweise zu Hypoxie, konsekutiver Adipozytennekrose und Makrophagenrekrutierung resultieren könnte [34].

Bislang nicht vollständig geklärt ist, ob die Östrogen-vermittelten Effekte am subkutanen Fettgewebe beim Lipödem zu einer Hyperplasie (Zunahme Zellzahl) [19, 34-37] oder Hypertrophie (Zunahme Zellmasse) [34, 38-40] der Fettzellen führen. Eine unmittelbare Folge aus Hypertrophie und/oder Hyperplasie könnte eine mechanische Abflusshinderung der kleinen und kleinsten Venen und Lymphgefäße sein, die sekundär zu einem Ödem im subkutanen Gewebe führt. Kaliberstarke große Venen und Lymphgefäße scheinen initial nicht davon betroffen zu sein [33].

Pathologische Veränderungen der Adipozyten als Ursache des Lipödems, könnten möglicherweise die initialen Differenzierungsschritten der Adipogenese betreffen [34, 36, 41-43]. Aus Lipoaspiraten von Patientinnen konnte eine erhöhte Proliferationsrate von isolierten Fettstammzellen (Ki67+, DC34+ und ADSC [*adipose-derived stem cells*]) nachgewiesen werden. [34, 41]. Weiterhin konnten in-vitro Unterschiede in Differenzierung, Genexpression

und Proteinexpression der Prä-Adipozyten von Lipödem-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden [43, 44]. ADSC aus Lipödem-Gewebe zeigten nach Kultivierung signifikant geringere Mengen von *Adiponektin* und *Leptin* im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Zudem waren die Konzentration von *Interleukin-8* (IL-8) und *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) als Marker der Proliferation in der Lipödem-Gruppe signifikant erhöht [42]. Der erniedrigte Leptin-Spiegel wurde als mögliche Ursache [45] für die gelegentlich beobachtete Hypothyreose [46] als Begleiterkrankung diskutiert.

Die beschriebenen Störungen der Adipogenese konnten teilweise als Korrelat ebenfalls in den adulten Adipozyten in Genexpressionanalysen, sowie histopathologischen Untersuchungen gezeigt werden [40, 47]. In immunhistologischen Untersuchungen konnten gleichzeitig de- und regenerative Prozesse des Fettgewebes nachgewiesen werden bei denen sich kronenartige Strukturen aus nekrotischen Adipozyten mit infiltrierenden CD68+ Makrophagen und eine Proliferation von ADSC zeigten [34]. Eine weitere Theorie zur Pathogenese des Lipödems geht von einer Mikroangiopathie der kleinen Lymph- und Blutgefäße aus [48, 49]. Eine übermäßige Fettablagerung könnte ursächlich für eine Schädigung der Kapillaren und damit verbundenen Hypoxie und Entzündung im Gewebe sein [49]. Amann-Vesti beschreibt lymphatische Mikroaneurysmen bei Lipödem Patientinnen, die aber nicht zwangsläufig zum einem Lipödem führen, sondern auch eine sekundäre Folgeerscheinung sein könnten. Aufgrund der Hypoxie kommt es zu einer gesteigerten Neoangiogenese, die durch 5-fach erhöhte Werte des *Vascular-Endothelial-Growth-Faktor* (VEGF) im Gewebe von Erkrankten nachgewiesen werden konnte [50]. Die Kapillarschädigung und damit verbundene Fragilität wird für die verstärkte Hämatomneigung verantwortlich gemacht. Weiter wird angenommen, dass durch die Mikroangiopathie ein erhöhte Kapillarpermeabilität und damit vermehrte vasale Durchlässigkeit für Proteine entsteht [37]. Dies führt zu einem vermehrten Austritt von Proteinen in den Extravasalraum (*capillary shift*). In den frühen Stadien des Lipödems kommt es dadurch zu einem erhöhten Abtransport der Lymphe aus dem Gewebe. Kann das Lymphgefäßsystem die erhöhte Last nicht mehr abtransportieren kommt es zu einer Dekompensation, der sog. Hochvolumen-Insuffizienz [51] und schließlich zur Ausbildung eines sekundären Lymphödems bei weiterhin intakten großen Lymphgefäßen [52].

Der Effekt der kapillären Hyperpermeabilität wird durch weitere möglicherweise Lipödem-assoziierte Pathologien an großen Gefäßen verstärkt [2]. Zum einen wurde eine erhöhte Steifigkeit der Aorta bei Lipödem-Patientinnen beschrieben. Dies könnte zu einem verfrühten vaskulären Remodeling führen und eine lokale Hypertension begünstigen [33, 53]. Zum anderen liegt eine Entkoppelung des veno-arteriellen Reflexes vor, der physiologischerweise bei lokalem Anstieg des Kapillarbettdruckes die Arteriolen mittels Vasokonstriktion schützt. Beim Lipödem scheint dieser Mechanismus in der Ausprägung reduziert zu sein, sodass das mikroangiopathisch bedingte „*capillary leak*“ weiter unterstützt wird und zu vermehrter Ödem-

und Hämatombildung führt [37]. Über welchen Signaltransduktionsweg der veno-arterielle Reflex beeinflusst wird ist bislang nicht überprüft. Als ein potentieller Mediator wird Adipocyte-derived relaxing factor (ADRF) diskutiert [33, 54].

Bislang nicht hinreichend geklärt ist, ob die Veränderungen der lymphatischen Mikrozirkulation ätiopathologisch auf einen Defekt der Endothelbarriere zurückzuführen sind, oder lediglich Hypoxie-bedingte Sekundärererscheinung. Die Mehrzahl der Publikation geht von einer mechanischen Kompression der kleinen lymphatischen und venösen Gefäße durch die übermäßige Expansion des Fettgewebes aus [37]. Das zugrundeliegende Phänomen konnte bei massiver Fettgewebsexpansion durch forcierte hochkalorische Diät im Mausmodell aufgezeigt werden und lässt sich analog auf das Lipödem übertragen. Unterstützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass die Ödemkomponente bei Erkrankungsbeginn zunächst sehr gering ausfällt [24] und erst im Verlauf zunimmt [37]. Auf Grund der verringerten interstitiellen Resistance des umgebenden Fettgewebes kommt es mit fortschreitender Erkrankung zur Erweiterung des interstitiellen lymphatischen Raums [55, 56]. Die vermehrte anfallende lymphatische Last im Interstitium führt weiterhin zur eine zunehmenden Lymphangiosklerose, fibrotischem Umbau der retikulären Fasern [37, 40, 57-59] sowie einem vermehrten Adipozytenwachstum [60].

Weiterhin kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Veränderungen der elastischen Fasern der Cutis und Faszienstrukturen [12, 29, 61-63]. Fortgeschrittene strukturelle Umbauvorgänge mit Fibrosierung von Fettgewebe konnte mit einer verminderten Gewichtsreduktion nach bariatrischer Operation bei der morbidem Adipositas beschrieben werden [64]. Hinweise, dass die Fibrose Ursache für die „Diät-Resistenz“ des Lipödem-Fettgewebe ist gibt es bis dato nicht. Die Lymphtransportkapazität ist mit steigendem Lebensalter und fortgeschrittener Gewebsfibrose reduziert [65], sodass es zu vermehrter Ödemausbildung kommt. Aktuelle histopathologische Analysen unterstreichen den Aspekt der gesteigerten Gewebsfibrose mit dem Nachweis vermehrter Makrophageninfiltration, sowie erhöhter interstitieller Fibrose [40].

Bezüglich der Schmerzsymptomatik beim Lipödem wird eine inflammatorische Ätiologie vermutet [66]. Aktuell fehlen jedoch valide Daten zu signifikanten systemischen Erhöhungen entsprechender proinflammatorischer Marker wie *Tumornekrosefaktor- α* (TNF- α) oder IL-6 bei Lipödem-Patientinnen [67]. Histopathologisch konnte die inflammatorische Komponente bereits nachgewiesen werden. Durch die starke Proliferation der Adipozyten kommt es konsekutiv zu vermehrter hypoxiebedingter Apoptose der Zellen. Die von der morbidem Adipositas bekannte typische Formation von infiltrierenden CD68-positiven Makrophagen um den nekrotischen Adipozyten („crown-like structures“) konnte in einer Einzelfallanalyse beschrieben werden [34]. In einer weiteren Einfallbeschreibung wird die Inflammation der lokoregionären sensorischen Nervenfasern als Ursache einer Missinterpretation von protopathischen Impulsen (Druck, Temperatur oder Körperhaltung) gewertet. Diese könne

insbesondere in Kombination mit einer Mikroangiopathie zu übermäßiger Schmerzwahrnehmung führen [68]. Die Hypothese der Inflammation als „On-set“ Trigger für die Ausbildung eines Lipödems wurde zuletzt vermehrt aufgeworfen [69], da die bereits erwähnten erhöhten VEGF Plasma-Level [50] neben der gesteigerten Angiogenese auch zu einer Reduktion der Inflammation führen. Weiterhin wurden in experimentellen Arbeiten grundsätzliche Zusammenhänge zwischen Inflammation und Lymphgefäßproliferation beschrieben [70]. Alleinige mechanische Kompression der Nervenfasern durch Hypertrophie und/oder Hyperplasie des Fettgewebes und konsekutives Gewebsödem erscheint als Ursache der gestörten Schmerzwahrnehmung jedoch unwahrscheinlich, da bei anderen Lipohypertrophie-Erkrankungen oder Lymphödemen derartige Symptome fehlen [2, 26].

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Störungen der lymphatischen Mikrozirkulation, bzw. Verbreiterungen des interstitiellen lymphatischen Raums und Fettgewebsveränderungen ist weiterhin umstritten. Es verbleibt somit unklar, ob das „Lipödem“ primär als Erkrankung der kleinen Blut- und Lymphgefäße [39] oder als Erkrankung der Fettzellen [40] zu sehen ist.

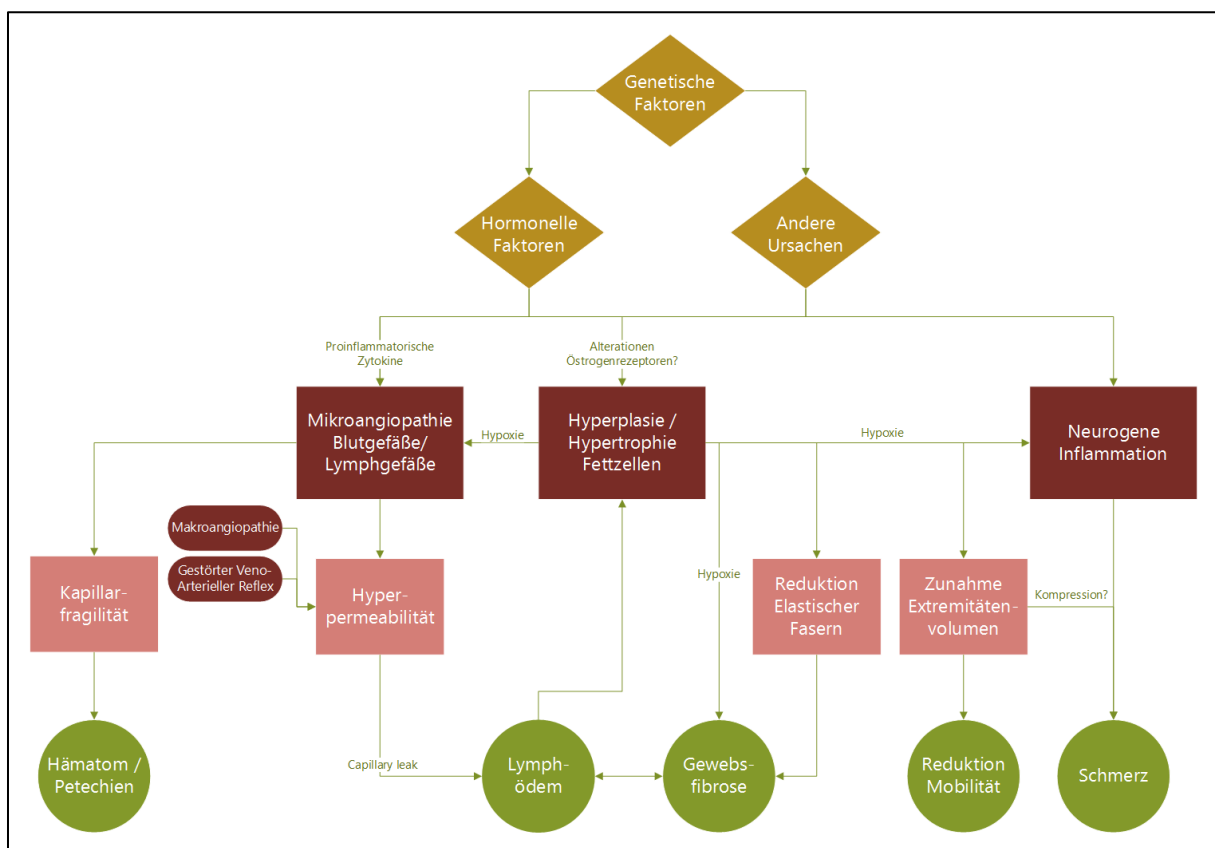


Abbildung 3. Schematische Darstellung zur Pathophysiologie des Lipödems. Quelle: [2]

2.2 Epidemiologie

Das Lipödem betrifft fast ausschließlich Frauen und scheint mit einer positiven Familienanamnese assoziiert zu sein [6, 28]. Lipödem bei Männern verbleibt die absolute

Ausnahme und ist in den publizierten Einzelfallbeschreibungen jeweils im Rahmen von hormonellen Störungen wie Hypogonadismus, bei Hormontherapien im Zusammenhang von Tumorerkrankungen oder bei Leberzirrhose aufgetreten [27, 28].

Bezüglich der Prävalenz des Lipödems existieren bislang keine validen Daten aus repräsentativen epidemiologischen Studien. Grundlage der bislang vorliegenden Erhebungen sind in der überwiegenden Zahl das besondere Patientenklientel konservativ tätiger lymphologischer Kliniken und erklären die Heterogenität der Ergebnisse.

Je nach den zugrunde gelegten Diagnosekriterien und der Zusammensetzung des Kollektivs findet sich eine Prävalenz für das Lipödem in Deutschland zwischen 7 – 17 % [16, 37, 71, 72]. Die Feldbergklinik St. Blasien diagnostizierte an einem Klientel von 933 Ödempatienten in 15,4 % der Fälle ein Lipödem [16]. Die Földiklinik Hinterzarten konnte in einer Analyse des eigenen Patientenklientels ein Lipödem bei 11 % aller postpubertären Frauen feststellen [73]. In der Baumrainklinik Bad Berleburg wird über eine Prävalenz von 17 % beim eigenen Klientel berichtet, sowie nicht publizierte Erhebungen ähnlich spezialisierter Kliniken zwischen 8 – 11 % erwähnt (Zechlin, St. Blasien, Menzenschwand) [72]. Deutlich niedrigere Zahlen mit einer Prävalenz von 0,1 % respektive lediglich 25.000 Betroffenen in ganz Deutschland wurden ebenfalls beschrieben [74].

Das Londoner St. George's Hospital konnte retrospektiv lediglich eine Prävalenz von 1:72.000 als Zuweisungsdiagnose für das Lipödem angegeben werden (0,001 %). Diese Angaben wurden von den Autoren mit Verweis auf den in den letzten Jahren hohen Anteil an Fehldiagnosen auf Grund unklarer Diagnosekriterien allerdings relativiert [28]. Die Universitätsklinik La Fe in Valencia berichtet von einer Prävalenz von 18,8 – 22,9 % aller behandelten Patienten mit Volumenzunahme der unteren Extremität [25, 75]. Die Pädiatrie der Harvard Medical School in Boston beschreibt eine Prävalenz des Lipödems von 6,5 % aller Lymphödempatienten im Kindesalter [76]. Die Gruppe um Karen Herbst aus der University of California in San Diego geht von 11 % Lipödempatientinnen in der weiblichen US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung aus [46].

Die bislang einzige prospektive deskriptive Untersuchung von 62 „gesunden“ Frauen – und nicht bei einem vorselektierten Patientenklientel – ergab eine Prävalenz des Lipödems von 9,7 % mit milder bis ausgeprägter Symptomatik [71]. Obwohl die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf Grundlage der bestehenden Daten nicht sicher bestimmt werden kann, ist wegen der Unsicherheit in der Diagnosestellung durchaus von einer hohen Dunkelziffer auszugehen [5].

In Anbetracht der unklaren Datenlage gehen vorsichtige epidemiologische Schätzungen derzeit von einer Prävalenz von ca. 8 – 10 % an der weiblichen Gesamtbevölkerung aus [2]. In Deutschland würden demnach ca. 3,5 Millionen Frauen unter einem Lipödem leiden [77].

2.3 Symptomatik und Klassifikation

Die typischen Symptome des Lipödems (Tabelle 1) bestehen aus einer disproportionalen Volumenzunahme der Extremitäten in Relation zum Rumpf, die besonders bei höheren Temperaturen und nach langem Stehen und Sitzen – meist abends – zu einem Spannungsgefühl mit Berührungs- und Druckschmerzhaftigkeit in den betroffenen Arealen führt [5]. Vielfach wird von den Patientinnen ein Spontanschmerz angegeben und der Schmerzcharakter wird als dumpf, drückend und schwer beschrieben [78, 79]. Die Betroffenen berichten über Ekchymosen oder Bildung von Hämatomen nach nur kleinsten (inadäquaten) Traumata, die auch spontan auftreten können. Erschwerend kann in späteren Stadien die Ausbildung eines sekundären Ödems hinzukommen [80]. Der Spontanschmerz sowie die Volumenzunahme der betroffenen Extremitäten können zu deutlichen Bewegungseinschränkungen und Bewegungsmangel mit weiteren Sekundärfolgen führen [2].

Tabelle 1: Klinische Kriterien für die Diagnosestellung Lipödem, nach Kruppa et al. [2].

Bilateral symmetrische dysproportionale Fettgewebshypertrophie der Extremitäten
Aussparung der Hände und Füße („Cuff-Phänomen“)
Beteiligung der Arme in ca. 30 – 80 %
Negatives Stemmer-Zeichen
Schwere- und Spannungsgefühl der betroffenen Extremität
Druck- und Berührungsschmerz bei inadäquatem Reiz
Starke Hämatomneigung
Stabiler Extremitätenumfang bei Gewichtsreduktion oder Kalorienrestriktion
Symptomverstärkung im Tagesverlauf
Teleangiektasien/sichtbare Gefäßzeichnungen um Lipo-Depots
Hypothermie der Haut

Typisches Befallsmuster ist bei schmalen Rumpf und Taille eine symmetrische Fettgewebsanlagerung in der Gluteal- und Hüftregion sowie den Beinen (ca. 97 %) und/ oder den Armen (ca. 30 – 80 %) [1, 10, 16, 46]. Bei einer Aussparung der Fuß- und Handregion kommt es meist zu einem Kalibersprung am Übergang zum Handgelenk und Knöcheln, der auch als „Cuff-Phänomen“, „Türkenhosenphänomen“ oder „Kragenbildung“ bezeichnet wird. Ein isolierter Befall des Oberkörpers ist zwar selten, jedoch möglich.

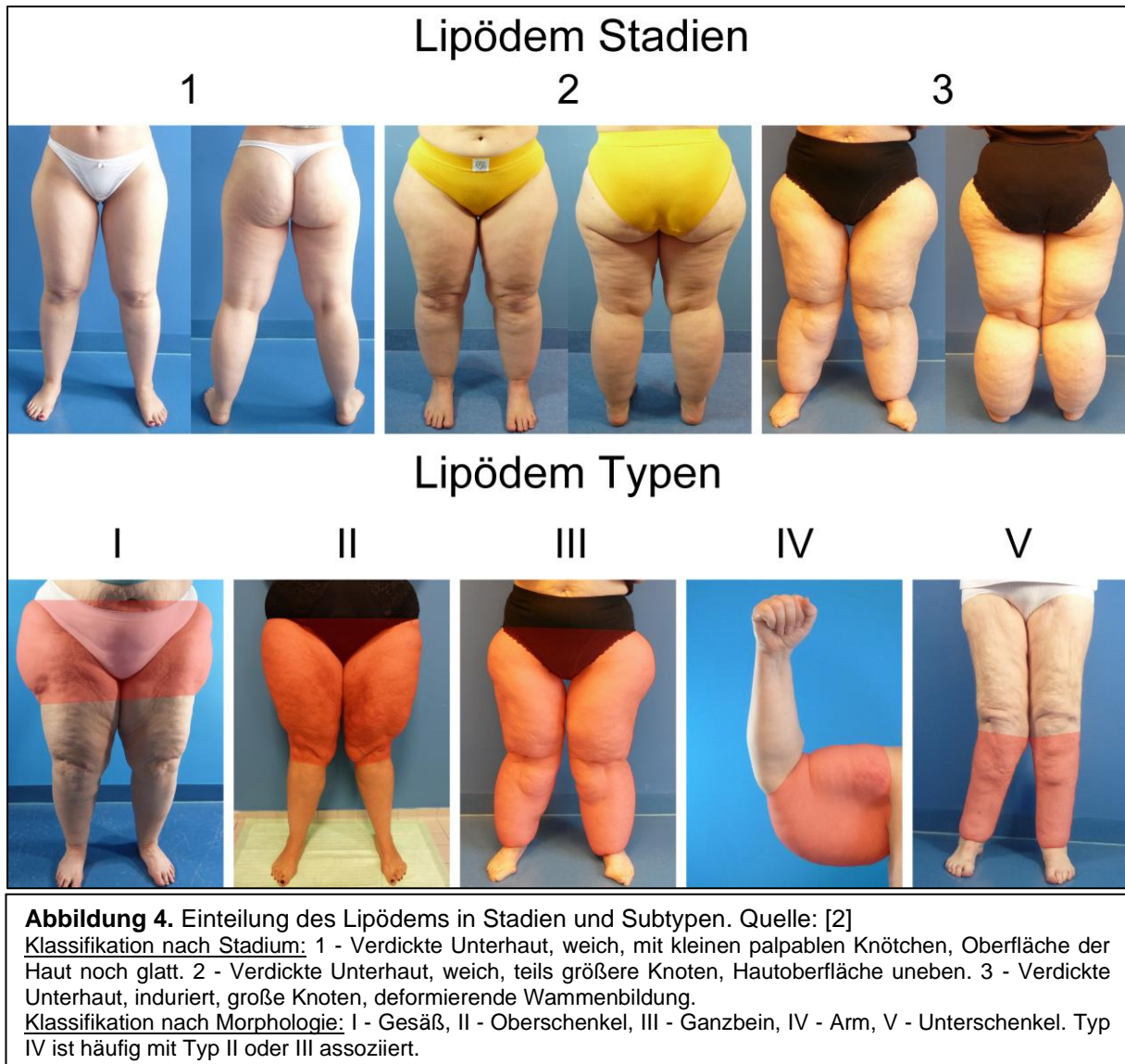
Die klinische Einteilung wird in Abhängigkeit von Hautveränderungen und Größe der Fettknoten in drei Stadien eingeteilt, die einer Progredienz unterlaufen können (Abb. 4):

- 1) Das erste Stadium beschreibt eine glatte Hautoberfläche mit gleichmäßig verdickter und homogener Subkutis sowie kleineren Knötchen, die häufig eine styroporkügelchenartige Form aufweisen.
- 2) Im zweiten Stadium kommt es im Rahmen der Progredienz der Erkrankung zu einer überwiegend unebenen und wellenartigen Hautoberfläche und knotenartigen, fingerdicken Strukturen im umfangsvermehrten subkutanen Fettgewebe, das auch typischerweise als Matratzenhaut bezeichnet wird.
- 3) Deformierende Fettdepots an den Oberschenkeln und Knieinnenseiten sowie durch die Fettgewebsvermehrung verursachte ausgeprägte Umfangsvermehrung mit überhängenden Gewebeanteilen (Wammenbildung) sowie einer verdickten und indurierten Subkutis mit großen Knoten beschreibt das dritte Stadium des Lipödems [11, 12].

Wichtig ist anzumerken, dass das Ausmaß der Beschwerden und Schmerzen häufig nicht mit der o.g. Stadieneinteilung korreliert [5] und bisher keine Aussagen über einen möglichen Progress möglich sind, der häufig bei jedem Patienten individuell unterschiedlich verläuft.

Neben der Stadieneinteilung existieren verschiedene Klassifikationen zur morphologischen Beteiligung der Körperregionen, die jedoch bislang nicht von klinischer Relevanz sind [9, 26, 81] (Abb. 4). Im deutschsprachigen Raum werden entsprechend der Klassifikation nach Herpertz üblicherweise sechs verschiedene Subtypen des Lipödems unterschieden: 1 - Oberschenkeltyp, 2 - Unterschenkeltyp, 3 - Ganzbeintyp, 4 - Oberarmtyp, 5 - Ganzarmtyp und 6 - Unterarmtyp [81, 82]. Im anglo-amerikanischen Bereich hat sich die Klassifikation nach Meier-Vollrath etabliert: 1 - Gesäßtyp, 2 - Oberschenkeltyp, 3 - Ganzbeintyp, 4 - Armtyp, 5 - Unterschenkeltyp [9, 11, 26].

In Bezug auf die Transportkapazität der lymphatischen Bahnen ist zusätzlich eine Differenzierung zwischen einem frühen und späten Stadium der Erkrankung möglich. Im Anfangsstadium besteht oft ein gesteigerter Lymphabtransport aus dem Fettgewebe bei einer vermutlich erhöhten Kapillarpermeabilität. Hier besteht ein schmerzloses Lipödem ohne das Vorliegen eines begleitenden Ödems des umliegenden Fettgewebes. Im Spätstadium der Erkrankung, meist ab dem 50. Lebensjahr kommt es dann in Folge einer überhöhten Last des Lymphsystems zu einer Schädigung der Lymphbahnen (Sicherheitsventilinsuffizienz) [37] verbunden mit einer Dekompensation und einer verminderten Lymphtransportkapazität, die konsekutiv zu einer erhöhten kutanen Gefäßfragilität mit Hämatomneigung führt und schließlich im schmerzhaften Lipo-Lymphödem münden kann [71].



2.4 Folgeerscheinungen des Lipödems

Das Lipödem gilt als chronisch-progressive Erkrankung, für die eine Vielzahl an potenziellen Folgeerscheinungen beschrieben sind [5]. Inwieweit die Progredienz der Erkrankung obligat ist, konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden.

Neben der Ausbildung eines sekundären Lymphödems, leiden die Patientinnen durch die Zunahme der Weichteilmassen unter Spätkomplikationen wie Gangbildstörungen verbunden mit orthopädischen Krankheitsbildern und Achsenfehlstellungen der Beine (Gonarthrose und Coxarthrose). Durch die die Wulst- und Wammenbildung vor allen an den Oberschenkel- und Knieinnseiten kommt es zu Scheuerphänomenen der gegenüberliegenden Hautpartien, was zu entzündlichen Gewebetraumatisierungen führt. Ferner können sich zwischen den Hautfalten Mazerationen ausbilden, die die Grundlage für Ekzeme und rezidivierende Erysipele sein können [83].

In etwa der Hälfte der der Fälle besteht neben der Erkrankung eine begleitende Adipositas. Das Übergewicht scheint ein aggravierender Faktor für den Verlauf des Lipödems aber nicht ursächlich für die Erkrankung zu sein [71]. Daher treten beim reinen Lipödem typische Begleiterkrankungen der morbidem Adipositas, wie arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen oder ein Diabetes mellitus, deutlich seltener auf [10, 21].

Zudem konnte eine erhöhte Prävalenz von Hypothyreose und Migräne bei Lipödem Patientinnen beschrieben werden [8, 84]. Mit Blick auf die Vielfältigkeit der assoziierten Komorbiditäten ist demnach bei der Erkrankung Lipödem von einem Symptom-Komplex auszugehen.

Der Einfluss der Erkrankung auf den Alltag ist vielschichtig und in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und Krankheitsdauer unterschiedlich ausgeprägt sein. Meist kommt es im Tagesverlauf zu einer deutlichen Symptomverstärkung mit schweren und schmerzhaften Extremitäten, die den normalen Berufsalltag erheblich beeinträchtigen und unter Umständen sogar unmöglich machen können [85]. Scheinbar geringfügige Belastungen, wie schlecht heilende Hämatome nach Blutentnahme oder vermehrte Schmerzen beim Blutdruck messen, sind ständige Begleiterscheinungen der Krankheit und können in der Summe eine erhebliche Einschränkung sein [85]. Selbstzweifel und zunehmende Schmerzen oder Schweregefühl in den Beinen im Krankheitsverlauf führt häufig zur Aufgabe von sportlichen Aktivitäten. Der damit verbundene Bewegungsmangel begünstigt dabei die Entstehung einer begleitenden Adipositas mit den bekannten negativen Konsequenzen für die Krankheitsentwicklung. Die soziale Akzeptanz im Freundeskreis, der eigenen Familie oder beim Arztbesuch ist meist gering und wird oftmals mit mangelnder Selbstdisziplin in Verbindung gebracht [86].

Neben den typischen somatischen Beschwerden sind die Patientinnen vor allem durch mangelndes Wissen über die Erkrankung in der breiten Bevölkerung, wie auch im professionellen medizinischen Setting belastet. Eine häufig um Jahre verzögerte Diagnosestellung erhöht in vielen Fällen die psychosoziale Belastung [87]. Die initialen Therapien des Lipödems beschränken sich meist auf eine Ernährungsberatung und Gewichtsreduktion, die häufig frustriert verlaufen und zu weiterer Hilflosigkeit führt. Eine Progredienz der Erkrankung mit vermehrten Schmerzen und einem veränderten Körperbild sowie erfolglose Therapien und Diäten resultieren in einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer Depression und beeinflussen die Lebensqualität maßgeblich [15, 22, 88]. Die psychosoziale Beeinträchtigung der Betroffenen wird jedoch kritisch zunehmend diskutiert. Auch ein möglicher kausaler Einfluss des Lipödems auf die Genese psychischer Erkrankungen wird hierbei wiederholt in Frage gestellt [89].

Trotz Ernährungsumstellung und einem intensiven Bewegungsprogramm gelingt es vielen Erkrankten zudem nicht ihr disproportionalen Körperbild positiv zu beeinflussen. Das

veränderte Körperaussehen führt nicht nur zu einer sozialen Stigmatisierung und mangelndem Selbstwertgefühl, sondern ebenfalls zu diversen praktischen Alltagsproblemen. Auf Grund der Disproportionalität vom Körperstamm zu den Extremitäten können Patientinnen meist keine konfektionierte Kleidung kaufen und müssen auf Maßanfertigungen zurückgreifen. Wammen und Fettpolster die sich typischerweise an der Knieinnenseite befinden bedingen ein Aufscheuern der Kleidungsstücke an den besagten Stellen. Auf Grund des „Cuff-Phänomens“ am Unterschenkel muss das Schuhwerk häufig speziell angepasst werden („Weitschaftstiefel“). Die Gesamtsituation der physischen und psychischen Veränderungen der Betroffenen beeinflusst mit zunehmender Dauer der Erkrankung auch Partnerschaft und Sexualität negativ [85].

Mittlerweile sind die Lipödem Patientinnen untereinander gut vernetzt und hervorragend informiert. Über die sozialen Medien und diverse Selbsthilfegruppen findet ein reger Austausch statt und hilft den Patientinnen bei der Bewältigung Ihrer krankheitsbezogenen Probleme [90, 91]. Alleine im sozialen Netzwerk von Facebook sind in Deutschland mittlerweile (Stand November 2020) über 90 Selbsthilfegruppen zum Thema Lipödem gelistet.

2.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung Lipödem erfolgt in der Regel rein klinisch durch Anamnese, Inspektion und Palpation. Im Erstgespräch beschreiben die Patientinnen meist ab der Pubertät beginnend eine langsam zunehmende Vermehrung der Arm- und Beinumfangs verbunden mit einer Druckschmerzhaftigkeit und besonderer Hämatomneigung [21]. Es sollte daher in der Anamnese auf den Zeitpunkt der ersten Symptome bzw. Erkrankungsprogredienz geachtet werden. Der typische Beginn der Erkrankung fällt mit Phasen der hormonellen Umstellungen, wie Pubertät, Schwangerschaft oder Postmenopause zusammen und hilft bei der Abgrenzung zur Adipositas [6, 7]. Eine positive Familienanamnese kann ferner ein Hinweis auf das Vorliegen eines Lipödems sein. Neben den somatischen Erkrankungssymptomen sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität miterfasst werden, um so Störungen im psycho-sozialen Umfeld rechtzeitig zu erkennen und gegensteuern zu können [88].

Klinische Untersuchung

Bei der Inspektion und Palpation fallen ein typisch verändertes Hautrelief sowie die Ausbildung von Dellen und subkutan gelegenen teigigen Knoten unter Aussparung der Knöchelregionen („Kragenbildung“) bei vorhandener Druckschmerzhaftigkeit im Kneif-Test („*pinch*-Test“) auf [5, 7, 63]. Da bisher kein klares Diagnostikum für das Lipödem existiert, sollte die Diagnose im Zweifelsfall durch einen erfahrenen Lymphologen bestätigt werden. Die in Tabelle 1 (Kapitel 1.3) dargestellten Symptome unterstützen bei der Diagnosestellung, die in der Regel als Ausschlussdiagnose erhoben wird [25].

Anthropometrische Parameter der Patientinnen sollten mit erhoben werden, eignen sich aber nicht als alleiniges Diagnosekriterium. Die Messung des Body-Mass-Index (BMI) verursacht Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zur Adipositas, da er zwar das Gesamtgewicht nicht aber eine unproportionale Verteilung des Fettgewebes erfasst [28]. Daher sollten neben dem BMI, die „Waist-Hip-Ratio“ (WHR), die „Waist-Height-Ratio“ (WHtR) sowie Umfangs- und Volumenmessungen der Extremitäten vor allem zur Verlaufskontrolle miterfasst werden. Bei fehlender Volumenabnahme der Extremitäten trotz einer Reduktion des Gesamtkörpergewichts können sie ein wichtiger zusätzlicher differentialdiagnostischer Faktor sein [92]. Daneben sollten in regelmäßigen Abständen die Schmerzwahrnehmung (z.B. VAS-Score (Visuelle Analogskala) und Fragebogen nach Schmeller [78]), sowie der tägliche Aktivitätsindex dokumentiert werden [2, 5].

Labordiagnostik

Laborchemisch empfiehlt es sich Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Hypothyreosen, sowie pathologische Lipidprofile und Insulinresistenzen zu überprüfen. Spezifische pathognomonische Laborparameter für das Lipödem sind bislang nicht beschrieben. Speziell ein Mangel an Selen sollte jedoch ausgeschlossen werden [93].

Apparative Diagnostik

Apparative Verfahren konnten sich in der primären Diagnostik des Lipödems bisher nicht etablieren, da Sie wenig spezifisch zu keinen validen Ergebnissen in der Diagnosefindung führen. In der Verlaufskontrolle sowie der differentialdiagnostischen Abgrenzung können Funktionsuntersuchungen und bildgebende Verfahren – insbesondere bei Lymphödem verursachenden systemischen Erkrankungen und den benignen Lipomatosen – aber durchaus sinnvoll sein [25, 29, 92, 94, 95].

In der hochauflösenden Sonographie des subkutanen Fettgewebes wurde eine homogene Verbreiterung der Subkutis mit gleichmäßig vermehrter Echogenität und echoreichen Septen bei Fehlen von echolosen Spalten beschrieben [96]. Liquide Spalträume wie beim Lymphödem ließen sich beim reinen Lipödem nicht nachweisen.

Marshall und Schwahn-Schreiber schlagen in Ihrer Arbeit die Einteilung des Lipödems nach sonometrischen Kriterien vor, wobei die Dicke der Subkutis einschließlich der Kutis über dem Malleolus medialis gemessen wird. Nach den klinischen Erfahrungen scheinen aber adipöse Patientinnen ähnliche Werte wie Lipödem Patientinnen zu erreichen, sodass es zu häufigen Fehldiagnosen ohne klare Abgrenzung zum Lipödem kommt [13].

Eine homogene Verdickung der Subkutis ohne des Nachweis von freier Flüssigkeit konnte analog zur Sonographie auch CT- [97, 98] und MR-morphologisch [99, 100] nachgewiesen werden, ohne dabei eine klare Abgrenzung zur symmetrischen Liphypertrophie zu ermöglichen.

Um die für das Lipödem typische Kapillarfragilität zu evaluieren, kann die Messung der Kapillarresistenz mit dem Angiosterrrometer erfolgen [101]. Die ebenfalls charakteristisch erhöhte Kapillarpermeabilität kann mit dem Streeten-Test bestimmt werden (Wasserbelastungstest zur Beurteilung der Ausprägung von orthostatischen Ödemen) [102, 103]. Beide Verfahren lassen jedoch ebenfalls keine valide Diagnosestellung für das Lipödem zu.

Weiteres diagnostisches Ziel unterschiedlicher Untersuchungsmethoden ist die Morphologie und Funktion des lymphatischen Systems beim Lipödem. Bisher konnten keine spezifischen pathognomonischen Befunde nachgewiesen werden, sodass hierdurch keine Sicherheit in der Diagnosestellung erreicht werden kann [2]. Daher eignen sich die Methoden vorwiegend zur differentialdiagnostischen Abgrenzung (Tab. 2) und zur Verlaufskontrolle bei bestehenden sekundären Lymphödem.

In morphologischen Untersuchungen des Lymphgefäßsystems durch die indirekte Lymphographie fanden sich gefiederte bzw. flammenförmige Kontrastmitteldepots [49, 55, 56]. Amman-Vesti und Schingale stellten in Fluoreszenz-Mikrolymphographien, die mit fluoreszenzmarkiertem Dextran oder Indocyaningrün durchgeführt wurden, Mikroaneurysmen an Lymph- und Blutkapillaren fest [48, 104].

Funktionsuntersuchungen des Lymphgefäßsystems durch statische und dynamische Funktionslymphszintigraphien zeigten in den frühen Stadien des Lipödems einen gesteigerten Lymphabtransport (Hochvolumentransportinsuffizienz) [14, 24, 49, 52, 105]. In den späteren Erkrankungsstadien fanden sich aber verlängerte Transportzeiten durch pathologische Lymphknoten-Uptake-Werte [65].

Die Lymphszintigraphie hat aktuell keinen Stellenwert in der klinischen Routinediagnostik und dient vor allem Ausschluss einer assoziierten Lymphabflussstörung.

Die MR-Lymphangiographie ist vor allem für die dreidimensionale Darstellung der Lymphgefäße und möglicher Abflussstörungen geeignet. In diesem Verfahren konnte ein suffizienter Abtransport der Lymphe in die inguinalen Lymphnoten bei Lipödem nachgewiesen werden. In fortgeschrittenen Stadien zeigte sich allerdings eine Verbreiterung der Lymphgefäße und ein Backflow als Zeichen der Lymphgefäß-Obstruktion [106].

Neben der Funktionsdarstellung des Lymphsystems kann röntgenologisch in der *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) durch einen bestimmten Absorptionsbereich für verschiedene Gewebe das Kompartiment für die Fettmasse bestimmt werden. Im Vergleich des Verhältnisses von absoluter Stammfettmasse (in kg) pro BMI (kg/m^2) zu absoluter Extremitätenfettmasse (in kg) pro BMI (kg/m^2) wurden für das Lipödem signifikant erhöhte *leg-trunk-indices* beschrieben [107].

2.6 Differentialdiagnostik

Die wichtigste differentialdiagnostische Abgrenzung des Lipödems ist gegenüber dem Lymphödem, der reinen Adipositas sowie der Lipohypertrophie zu treffen. Sofern keine begleitende Adipositas vorliegt entsteht so das klassische Erscheinungsbild des Lipödems mit klarer Disproportion zwischen schlankem Körperstamm und voluminösen Extremitäten. Häufig kommt es jedoch zu einer Überlagerung bzw. Mischbildern, sodass eine klare Abgrenzung gegenüber dem Lipödem kompliziert sein kann. Das Vorliegen der Leitsymptome Schmerzen, Spannungsgefühl und verstärkte Hämatomneigung deutet auch bei bestehender Adipositas auf ein Lipödem hin [2].

Während die Adipositas meist den gesamten Körper umfasst, zeichnet sich das Lipödem durch einen isolierten Befall der oberen und/ oder unteren Extremitäten unter Aussparung ab der Knöchelregion aus. Das Lipödem scheint sich weder durch sportliche Aktivität wegtrainieren noch durch Diäten weghungern lassen [21, 108]. Die weithin postulierte „*Diätresistenz*“ des Lipödem-Fettgewebes kann allerdings bislang nicht mit Evidenz untermauert werden. Einzelfallbeschreibungen indizieren, dass sogar nach bariatrischer Chirurgie keine Reduktion des Lipödem-Fettgewebes zu erzielen ist [29, 109-113].

Da aber in über 50 % der Fälle das Lipödem von einer morbidem Adipositas begleitet ist [1, 71, 114], sollte stets die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der reinen Adipositas sowie der Lipohypertrophie erfolgen und das therapeutische Konzept die körperliche Bewegung und Ernährungsanpassung beinhalten. Es verbleibt allerdings unklar, inwieweit eine Progredienz des Lipödems eine konsekutive Gewichtszunahme bedingt, oder ob die Kausalität umgekehrt besteht [115].

Im Gegensatz zum Lipödem ist das Lymphödem häufig nicht symmetrisch ausgebildet. Während das Stemmer-Zeichen (die Kutis über dem zweiten Zeh kann nicht angehoben werden) beim Lymphödem definitionsgemäß positiv ist, ist es in der Regel beim Lipödem nicht auslösbar. Auch beim Lymphödem und der Lipohypertrophie fehlen die für das Lipödem typischen Berührungsschmerzen und Hämatomneigung. In den späteren Stadien der Erkrankung kann es aber auch beim Lipödem zu einem sekundären Lymphödem kommen [71], so dass ähnlich wie bei der Adipositas Überschneidungen beider Krankheitsbilder möglich sind. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die differentialdiagnostischen Erkennungsmerkmale der jeweiligen Krankheitsbilder.

Da es sich beim Lipödem primär um eine Volumenzunahme des subkutanen Fettes handelt, ist die Schwellung der Extremität unter nächtlicher Hochlagerung nicht rückläufig. Erst wenn im Verlauf ein Ödem die Erkrankung begleitet sind die Wassereinlagerungen redressierbar und es kann das typische Bild der Stauungsdermatitis mit Rötungen und Hyperpigmentierungen entstehen [13].

Tabelle 2: Wichtige Differentialdiagnosen zum Lipödem, modifiziert nach S1-Leitlinie [5].

	<i>Lipödem</i>	<i>Lipohypertrophie</i>	<i>Adipositas</i>	<i>Lymphödem</i>
<i>Geschlecht</i>	weiblich	weiblich/männlich	weiblich/männlich	weiblich/männlich
<i>Familienanamnese</i>	++	(+)	+++	Primär ++ Sekundär \emptyset
<i>Symmetrie</i>	+++	(+)	+++	(+)
<i>Schwellung Füße</i>	\emptyset	(+)	(+)	+++
<i>Fettvermehrung</i>	+++	+++	+++	(+)
<i>Disproportion</i>	+++	+++	(+)	+
<i>Ödem</i>	stadienabhängig \emptyset /+++	\emptyset	(+)	+++
<i>Druckschmerz</i>	+++	\emptyset	\emptyset	\emptyset
<i>Hämatomneigung</i>	+++	(+)	\emptyset	\emptyset
<i>Einfluss Diät</i>	(+)	\emptyset	+++	\emptyset

+ bis +++ vorhanden, (+) möglich, \emptyset nicht vorhanden

2.7 Aktuelle Forschung

Für die Zukunft wird das Vorliegen von großen Studien mit validen Daten zur Epidemiologie und Diagnosesicherung des Lipödems entscheidend sein, um entsprechend früh mit einer leitliniengerechten Therapie beginnen zu können und bei dem sich progredient entwickelnden Krankheitsbild Spätfolgen verhindern zu können, die eine große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellen. Eine Vielzahl von Forschungsgruppen weltweit beschäftigt sich aktuell mit der Ätiologie, Prävalenz, klaren Diagnostikkriterien und möglichen kausalen Therapieoptionen dieses brisanten Krankheitsbildes.

Vielversprechende Studienansätze fokussierten sich zuletzt auf Pathophysiologie und Funktion der Lymphgefäße [39, 43] oder versuchten aus Lipoaspiraten und spezifische Gen- bzw. Proteinexpressionsmuster zu definieren [40, 43, 44]. Andere Forschungsprojekte konzentrieren sich auf die Extrazelluläre Matrix als möglichen Ort der Fibroseentstehung, die Untersuchung einer gestörten Östrogenrezeptorfunktion oder die Erforschung der Bedeutung der lymphatischen mikrovaskulären Endothelzellen auf die Lipödementstehung. Weitere interessante Ansätze in der aktuellen Forschung betreffen die Entwicklung neuer Technologien in der Bildgebung durch spezifische Natrium-Bestimmungen mittels Magnetresonanztomographien (MRT) [116] sowie diverse Studien zur genetischen Analyse des Lipödems [117-119].

Ein kurzer Überblick über einige aktuell laufende vielversprechende Forschungsarbeiten soll im Folgenden die intensiven Bemühungen um das Verständnis des Krankheitsbilds Lipödem aufzeigen:

Zum einen fokussieren sich Forscher um Dixon darauf, die in vivo Funktion von Lymphgefäßen durch eine medikamenteninduzierte Stimulation der lymphatischen glatten Muskulatur über die Kalzium- Signalübertragung zu verbessern und so deren kontraktile Funktion zu steigern in der Hoffnung die lokalen Fettablagerungen zu reduzieren [120, 121].

Karen Herbst aus den USA verfolgt mit Ihrem TREAT Programm einen multimodalen Ansatz, der neben der Erforschung der Gene und Genexpression, sowie von Bildgebungsverfahren und Entzündungsprozessen im lipödematösen Fettgewebe auf neue Behandlungskonzepte und Ausbildungsmaßnahmen von medizinischem Personal abzielt. Aktuelle Publikationen aus dem Mitte 2020 abgeschlossen TREAT Programm lagen am Tag der Erstellung dieses Textes noch nicht vor und werden mit Spannung erwartet [80].

Auch die extrazelluläre Matrix als Trägerstruktur der Adipozyten und hier im Besonderen dem Hyaluron könnte eine entscheidende Rolle beim Wachstum von Fettzellen, der Entzündung des Fettgewebes und den damit verbunden Aufbau von Kollagen und so der Fibroseentstehung bei Lipödempatientinnen zu kommen (Harten). Erste Ergebnisse aus der Grundlagen hierzu liegen vor, in Bezug auf das Lipödem sind aber noch keine Studien veröffentlicht worden [122].

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind die Östrogenrezeptoren im Fettgewebe und eine fehlerhafte Östrogenrezeptorfunktion, die für eine Erhöhung des Fettgewebes und einer Induktion der Entzündungsreaktion verantwortlich sein könnten. Im Nagetiermodell versucht Foster durch einen Knock-out der für das subkutane Fettgewebe typischen Östrogenrezeptoren die Entstehung eines Lipödems nach der Pubertät zu simulieren und so die Bedeutung der gestörten Rezeptorregulation für die Lipödementstehung zu beweisen [123, 124].

Ein weiterer interessanter Ansatz in der Erklärung zur Entstehung des Lipödems liefert die Gruppe um Jaldin-Fincati, die die Bedeutung und Funktion der lymphatischen mikrovaskulären Endothelzellen erforscht. Ein erhöhter Adipozytenmetabolismus mit erhöhten Spiegeln an Insulin und Fettsäuren, könnte die Lymphzellen schädigen und über eine Entzündungsreaktion zu einem sekundären Lipolymphödem führen [125].

Vielversprechend sind ebenfalls die Ansätze von Crescenzi ein funktionelles und quantitatives Bildgebungsverfahren für das Lipödem zu entwickeln. Durch Natrium-Lymphspinresonanztomographie (MRT) sollen die nachgewiesenermaßen erhöhten Natriumkonzentrationen im Fettgewebe von Lipödem Patientinnen sowie eine verstärkte Lymphflußgeschwindigkeit gemessen werden und so ein bildgebender Biomarker für das Lipödem entwickelt werden [116, 121, 126].

Zuletzt verfolgen aktuell die Forscher um Ostergaard die genetische Komponente der Erkrankung durch Gen-Sequenzierungen der Folgegenerationen sowie durch Microarray-

Genotypisierung sporadischer Fälle zu analysieren aktuelle Publikationen hierzu liegen nicht vor [28].

Die Gruppe um Klimentidis versucht genetische Risikofaktoren für das Lipödem sowie spezifische Lokalisationen durch Genexpressionsniveaus im betroffenen und nichtbetroffenen Fettgewebe zu identifizieren. Erste Ergebnisse der Studiengruppe aus der UK Biodatenbank liegen vor, aber in Bezug auf das Lipödem gibt es noch keine Veröffentlichungen [127].

Die vielfältigen eigenen Forschungsansätze werden im Folgenden vorgestellt und ausführlich diskutiert.

3 Zielstellung

Bei Beginn der eigenen Forschung zum Themenkomplex Lipödem existierte kein hinreichender Standard in der Behandlung von Lipödem-Patientinnen. Unter Berücksichtigung der oben genannten pathophysiologischen Hypothesen entstanden die vorliegenden Arbeiten daher mit dem Ziel der Verbesserung und Standardisierung der operativen Therapie. In diesem Rahmen wurde die vorliegende Literatur hinsichtlich aktueller Erkenntnisse der evidenzbasierten Therapie systematisch aufgearbeitet und in Kontext der vielfältigen operativen Konzepte gesetzt. Maßgebliche Zielstellung war ein allgemeingültiger Therapiealgorithmus mit besonderem Augenmerk auf die Verzahnung der konservativen und operativen Therapie. Ebenso wurden mögliche perioperative Einflussfaktoren auf das langfristige Outcome untersucht.

Hierfür wurden folgende Fragestellungen formuliert:

- 1) Inwieweit kann der Therapiealgorithmus in der interdisziplinären Versorgung von Lipödem-Patientinnen auf der Basis der aktuellen Evidenzlage und unter Berücksichtigung der Leitlinien-Empfehlungen verbessert werden?

Die S1-Leitlinie zum Thema Lipödem wurde im Oktober 2015 von der Deutsche Gesellschaft für Phlebologie formuliert. Die Klassifikation „S1“ beruht auf einer Einordnung der Empfehlungen auf der Grundlage einer durch eine „repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe“ erarbeiteten informellen Konsens. Wie in Abb. 1 aufgezeigt, konnte das Evidenzniveau seit 2015 erheblich verbessert werden. Obwohl aktuelle berufspolitische Bestrebungen eine Aktualisierung dieser Leitlinie vorsehen, ist das Anmeldeverfahren (Stand 03/2021) noch immer nicht abgeschlossen. Der Hintergrund dieser Fragestellung ergab sich somit aus dem dringenden Bedarf an einer differenzierten Aufarbeitung der *peer-reviewed* Literatur und einer frei zugänglichen Publikation der Ergebnisse mit großer Reichweite in allen ärztlichen Fachgesellschaften.

- 2) Welche Parameter aus den zahlreichen Konzepten zur operativen Therapie sind bedeutsam für ein optimales Langzeitergebnis für Lipödem-Patientinnen?

Die Liposuktion als Behandlungsalternative bei Lipödem wurde bereits Ende der 1990er Jahre beschrieben. Seitdem wurden vielfältige operative Konzepte durch verschiedene operative Fachgesellschaften entworfen und publiziert. In Anbetracht eines mangelnden operativen Standardvorgehens im Hinblick auf basale Prinzipien wurde eine dezidierte Zusammenfassung der beschriebenen Protokolle, sowie deren kritische Evaluation im Hinblick auf Therapieerfolge und Komplikationsraten notwendig.

- 3) Welche chirurgisch beeinflussbaren Faktoren haben einen positiven Einfluss auf den postoperativen Verlauf?

Für die meisten chirurgischen Therapien gilt, dass eingriffs-unabhängige Faktoren in der prä- und postoperativen Phase das individuelle Ergebnis beeinflussen können. Für die Liposuktion bei Lipödem existierte kein systematisches Vor- und Nachbehandlungskonzept. Im Rahmen der aufgeführten Arbeiten sollten entsprechende Parameter herausgearbeitet werden, um den allgemeinen Versorgungs-Standard zu optimieren.

- 4) Ist die chirurgische Therapie des Lipödems langfristig erfolgreich in der Symptomreduktion?

Die Aufarbeitung von Langzeitergebnissen nach Liposuktion bei Lipödem erfolgte erstmals 2011 in einem PubMed-gelistetem *peer-reviewed* Journal [114]. Seitdem wurden weiterführende Daten ebenfalls nur in begrenztem Umfang publiziert. Abseits der eigenen Arbeiten beruhen die vorliegenden Daten zum Outcome noch immer maßgeblich auf lediglich ca. 1000 durchgeführten Liposuktion, respektive ca. 400 Patientinnen [84, 114, 128-131]. In Anbetracht der eigenen hohen Fallzahlen war eine Beschreibung der eigenen Ergebnisse unbedingt notwendig.

- 5) Welchen Einfluss haben Komorbiditäten, Erkrankungsstadien, Patientenalter und das Aspirationsvolumen auf das Langzeitergebnis nach Liposuktion?

Der Einfluss von Kovariablen auf das Operationsergebnis wurde bislang nicht systematisch untersucht. Im Hinblick auf eine kritische Indikationsstellung und eine realistische Definition von Therapiezielen für den individuellen Patienten, sind Kenntnisse über potenzielle Einflussfaktoren essentiell. Die eigene Arbeit hierzu ist die erste Publikation, die belegbare Anhaltspunkte liefern kann.

- 6) Welchen Einfluss hat die Liposuktion auf assoziierte Begleiterkrankungen des Lipödems?

Obwohl zahlreiche assoziierte Komorbiditäten in der Literatur beschrieben worden sind, sind derzeit keine pathophysiologischen Zusammenhänge oder pathognomonischen Konstellationen für eine eindeutige Diagnosestellung bekannt. Einige Arbeiten konnten nach erfolgter chirurgischer Therapie des Lipödems eine Verbesserung der Mobilität und eine Verbesserung begleitender Adipositas aufzeigen. Auf Grund absoluter geringer Fallzahlen der untersuchten Kollektive (siehe Fragestellung 4) verblieb der Einfluss der Liposuktion auf Komorbiditäten zunächst unklar.

- 7) Wie hoch sind die Komplikationsraten bei *large-volume* Liposuktionen in der Behandlung des Lipödems?

Komplikationsraten von Megaliposuktionen an Nicht-Lipödem Kollektiven sind intensiv untersucht worden [132]. In Anbetracht der zunehmenden Fibrosierung des Gewebes bei Lipödem und konsekutiver erhöhter Blutungsgefahr durch die Liposuktion ist der Aspekt der perioperativen Komplikationsrate, insbesondere bei fortgeschrittenen Befunden, von gesondertem Interesse.

- 8) Sollten Gewebereduktionplastiken Teil des Therapiekonzepts in der chirurgischen Behandlung des Lipödems sein?

In den aus Autorensicht unzureichend definierten Therapiealgorithmus wird die potenzielle Notwendigkeit einer Straffungsoperation nach mehrzeitiger Liposuktion nicht adäquat integriert. Mangels Daten zu verbleibenden Gewebeüberschüssen nach Komplettierung der operativen Therapie wurde dieser Bereich bislang nur in begrenztem Maße adressiert. Die eigenen Arbeiten stellen erstmals perioperative Strategien zur Reduktion eines Hautüberschuss zur Diskussion und präsentieren Ergebnisse zu postoperativen Verläufen.

- 9) Welches Therapiemanagement ist bei *large-volume* Liposuktionen für Lipödem Patientinnen mit *Von-Willebrand-Syndrom* (VWS) empfehlenswert?

Die Evidenzlage zum Therapiemanagement dieses besonderen Patientenkollektivs lässt nur eingeschränkt allgemeine Handlungsempfehlungen zu. Da das VWS mit einer Prävalenz von ca. 1 % die häufigste kongenitale Koagulopathie darstellt und somit eine klinische Relevanz besteht, wurde zunehmend die Frage nach der Operabilität dieser Patientinnen gestellt. Prospektive Daten zu Komplikationen nach Liposuktion bei VWS sind bislang nicht beschrieben worden. In Anlehnung an Daten aus operativen Eingriffen mit vergleichbarem perioperativem Risiko und mit Verweis auf die eigene klinische Erfahrung stand jedoch nicht die Operabilität dieser Patientinnen zur Debatte, sondern die interdisziplinäre Erarbeitung eines differenzierten Konzepts zur sicheren Versorgung.

3.1 Tabelle 3 - Referenzpublikationen

Publikation	Kapitel
Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M: Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options. Dtsch Arztebl Int 2020; 117:396-403. doi:10.3238/arztebl.2020.0396	4.1
Ghods M, Kruppa P. Surgical treatment of lipoedema. Handchir Mikrochir Plast Chir 2018; 50:400-411. doi:10.1055/a-0767-6808	4.2 4.3
Georgiou I, Kruppa P, Schmidt J, Ghods M. Liposuction for Lipedema: Functional Therapy or Aesthetic Procedure? Aesthetic Plast Surg. 2021; 45:212-213. doi:10.1007/s00266-020-01910-z.	4.2
Ghods M. Tipps und Tricks bei der operativen Versorgung von Lipödem-Patienten. Vasomed 2017; 29:280-284	4.3
Ghods M, Georgiou I, Kruppa P. Aktueller Stand der chirurgischen Behandlung des Lipödems. dermatol (Praktische Dermatologie). 2020, 26(4):340-350.	4.3
Dadras M, Mallinger P, Corterier CC, Theodosiadi S, Ghods M. Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. Arch Plast Surg 2017; 44:324-331. doi:10.5999/aps.2017.44.4.324	4.4 4.7
Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, Ghods M. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. Plast Reconstr Surg 2022; Epub ahead of print. doi:10.1097/PRS.00000000000008880	4.4 4.5 4.7
Ghods M, Georgiou I, Schmidt J, Kruppa P. Disease progression and comorbidities in lipedema patients – a 10-year retrospective analysis. Dermatol. Ther. 2020, 33(6):e14534. doi: 10.1111/dth.14534.	4.6
Ghods M. Straffungsoperationen im Rahmen der Lipödembehandlung. Vasomed 2019; 31:264-266	4.8
Schmidt J, Kruppa P, Georgiou I, Ghods M. Large volume liposuction in lipedema patients with von Willebrand disease: A multidisciplinary algorithm for diagnosis and treatment. Clin Hemorheol Microcirc 2021; 78(3):311-324.: doi: 10.3233/CH21-201063.	4.9

4 Methoden & Ergebnisse: Entwicklung moderner Therapieverfahren

4.1 Algorithmus auf Grundlage der evidenzbasierten Therapie

1) Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, **Ghods M**: Lipedema—*pathogenesis, diagnosis and treatment options. Dtsch Arztebl Int* 2020; 117:396-403. doi:10.3238/arztebl.2020.0396

Zusammenfassung

Hintergrund: Obwohl die Prävalenz des häufig unerkannten oder fehldiagnostizierten Krankheitsbildes Lipödem auf circa 10 % an der weiblichen Gesamtbevölkerung geschätzt wird, ist die Ätiologie bislang nicht hinreichend geklärt. Trotz zunehmender Aufmerksamkeit für die Erkrankung kann die Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen schwierig sein. Der vorliegende Beitrag fasst aktuelle Hypothesen zur Pathogenese sowie leitliniengerechte Empfehlungen zu Diagnostik- und Therapieverfahren zusammen.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche nach Lipödem-bezogenen Publikationen in den Datenbanken MEDLINE, Web of Science sowie Cochrane Library.

Ergebnisse: Die Pathophysiologie ist aktuell nicht hinreichend geklärt. Verschiedene Hypothesen thematisieren Veränderungen der Adipogenese, das Vorliegen von Mikroangiopathien sowie Störungen der lymphatischen Mikrozirkulation als mögliche Ursachen. Ein spezifischer Biomarker fehlt bisher. Die Diagnosestellung erfolgt weitestgehend klinisch. Apparative Methoden dienen lediglich dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Die Evidenzlage zur Therapie ist insgesamt schwach. Basis der Behandlung ist die komplexe physikalische Entstauung. Die Liposuktion als komplikationsarme Maßnahme zur dauerhaften Reduktion des Fettgewebes konnte in Anwendungsbeobachtungen signifikante Symptomlinderungen erzielen. Für eine reguläre Kostenübernahme der Krankenkassen muss die Evidenz dieses Verfahrens allerdings noch in hochwertigen Studien geprüft werden.

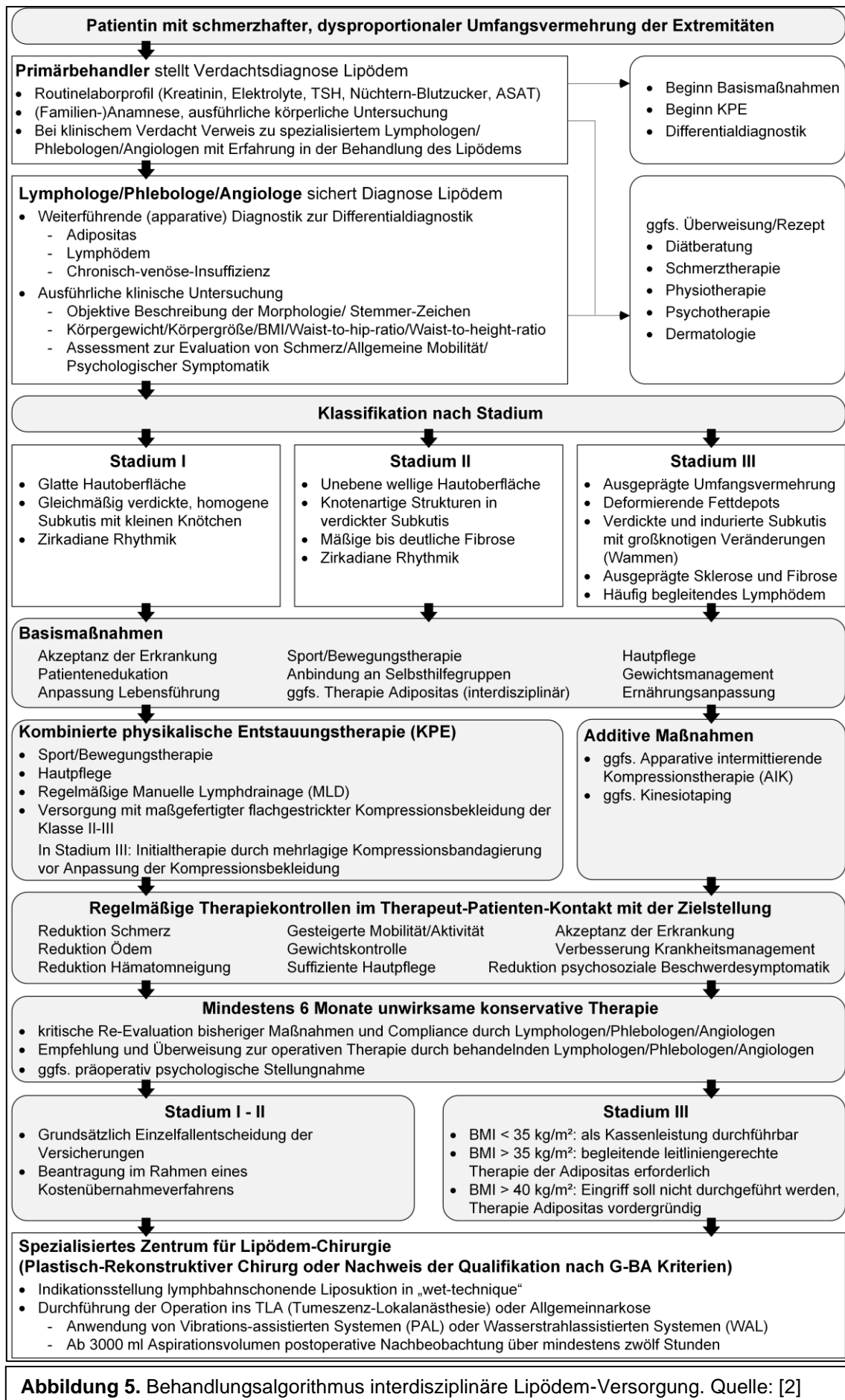
Schlussfolgerung: Die Diagnosestellung Lipödem verbleibt aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes und mangels objektiver Messinstrumente eine Herausforderung. Der vorliegende Beitrag liefert einen Leitfaden für Diagnostik und Behandlung im Kontext eines interdisziplinären Ansatzes. Fokus der Forschung sollte auf der Klärung pathophysiologischer Ursachen und der Entwicklung eines spezifischen Biomarkers liegen.

Zielstellung dieser Arbeit war eine Zusammenstellung und kritische Evaluation der bisherigen Evidenzlage zur Behandlung des Lipödems. In Anbetracht neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und politischen Entscheidungen bedurften die Therapieempfehlungen der 5 Jahre alten S1-Leitlinie einer Neuerung in Bezug auf praktische Handlungsanweisungen für die involvierten ärztlichen Fachgruppen. Unter besonderer Betonung eines interdisziplinären Therapieansatzes wurde differenziert ein allgemeingültiger Therapiealgorithmus herausgearbeitet und fachgesellschaftsübergreifend vorgestellt (Abb. 5).

Die Literaturrecherche erfolgte entsprechend dem PRISMA-System. Drei Autoren haben unabhängig voneinander die Datenbanken PubMed, Web of Science und die Cochrane Library zwischen Januar 2018 und Februar 2020 mit Hilfe der Suchbegriffe (im Titel und Abstract) „Lipödem“, „lipedema“, „lipoedema“ und „multiple symmetric lipomatosis“ durchsucht. Hierbei konnten 375 Paper identifiziert werden. Weitere 43 Manuskripte konnten manuell aus anderen Quellen in die Recherche aufgenommen werden. Nach Screening der Abstracts und Ausschluss nicht relevanter Arbeiten verbliebenen 336 Manuskripte. Da jedoch das Evidenzlevel der identifizierten Studien überwiegend als niedrig bis sehr niedrig eingeschätzt wurde, konnten keine sinnvollen Qualitätskriterien für einen Ausschluss aus der Übersichtsarbeit definiert werden.

Als wesentliches Ergebnis konnte das schlechte Evidenzniveau von allgemeingültigen Handlungsempfehlungen für nahezu jede der untersuchten Therapiesäulen demonstriert werden. Insbesondere für die derzeit als Standardtherapie geltende kombinierte physikalische Entstauungstherapie (KPE) konnte keine randomisierte kontrollierte Studie zu einem Therapienutzen im ambulanten Setting identifiziert werden. Empfehlungen zu weiteren Bestandteilen der konservativen Therapie, wie Ernährungsanpassung, Gewichtskontrolle oder apparative intermittierende Kompression (AIK) können ebenfalls überwiegend lediglich auf der Grundlage von Expertenmeinungen erfolgen. Unter Berücksichtigung der unklaren Datenlage zur konservativen Therapie und den in Anwendungsbeobachtungen demonstrierten Therapieerfolgen der operativen Therapie sollte die Liposuktion in den allgemeingültigen Therapiealgorithmus integriert werden. Weiterhin ist die bessere Verzahnung der verschiedenen beteiligten Fachdisziplinen mit klarer Abgrenzung der Kompetenzen von Bedeutung für eine optimale Langzeittherapie von Lipödem-Patientinnen.

Resultierend aus der erarbeiteten Evidenzlage zu den wesentlichen Therapiekomponenten konnte somit folgendes allgemeingültiges Schema erarbeitet werden:



4.2 Standardverfahren für die lymphgefäßschonende Liposuktion

1) **Ghods M, Kruppa P.** *Surgical treatment of lipoedema. Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018; 50:400-411. doi:10.1055/a-0767-6808

Zusammenfassung

Obwohl die Liposuktion des Lipödems eine etablierte Therapieoption in der Behandlung des Lipödems darstellt, variieren die dargebotenen Behandlungskonzepte zwischen den Kliniken stark untereinander. Eine dezidierte Zusammenfassung aller beschriebenen Protokolle sowie deren kritische Evaluierung blieben bislang unveröffentlicht. Als Primärziel der vorgestellten Übersichtsarbeit soll eine Basisstruktur zur geplanten konsensuellen *Standard Operative Procedure* (SOP) der Fachgesellschaft DGPRÄC in der operativen Behandlung des Lipödems geschaffen werden. Hierfür wurden insgesamt 140 Publikationen bezüglich des Lipödems systematisch aufgearbeitet und katalogisiert. Es werden sowohl grundsätzliche Unterschiede in den Behandlungsstrategien, als auch kleinere Differenzen im organisatorischen Management aufgezeigt und zur Diskussion gestellt.

2) *Georgiou I, Kruppa P, Schmidt J, Ghods M.* *Liposuction for Lipedema: Functional Therapy or Aesthetic Procedure? Aesthetic Plast Surg.* 2021; 45:212-213. doi:10.1007/s00266-020-01910-z.

Zusammenfassung

Die Liposuktion ist mit zunehmend steigender Tendenz einer der häufigsten Eingriffe in der plastischen Chirurgie. Obwohl der Eingriff überwiegend als ästhetisches Verfahren der Körperkonturierung zur Anwendung kommt, kann durch die operative Reduktion von Fettgewebe für bestimmte Patientengruppen zudem eine Reduzierung von Krankheitssymptomen erreicht werden. Eine solche Krankheitsentität ist das Lipödem. Ziel des vorgestellten Videobeitrages ist es, die differenzierte Technik der Autoren bei der chirurgischen Behandlung des Lipödems vorzustellen und dem Betrachter Unterschiede zwischen einer ästhetischen Liposuktion und einer funktionellen Liposuktion für Lipödem-Patienten aufzuzeigen. Das vorgestellte Verfahren wurde an 106 Lipödem-Patienten einer spezialisierten Lipödem-Klinik zwischen Juli 2009 und Juli 2019 mit insgesamt 298 Operationen erprobt. Bei einer retrospektive Nachuntersuchung nach einem medianen Follow-Up von 20 Monaten betrug die durchschnittliche Menge des Lipoaspirats 6355 ml (\pm 2797 ml). Die Patienten berichteten über eine signifikante Verringerung Lipödem-assoziiierter Beschwerden und eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Notwendigkeit der

konservativen Therapie konnte postoperativ deutlich reduziert werden. Es wurden keine Major-Komplikationen berichtet.

Obwohl die Liposuktion als Therapieoption seit 2005 in den Leitlinien zu finden ist, bestehen weiterhin relevante methodische Unterschiede im operativen Vorgehen zwischen den beschriebenen Konzepten. Zielstellung dieser Artikel war die systematische Aufarbeitung der verschiedenen Methoden und die Erarbeitung einer allgemeingültigen Basis eines standardisierten operativen Vorgehens für die Liposuktion bei Lipödem. Grundsätzliche Strategie in der operativen Therapie des Lipödems ist eine dauerhafte Reduktion des pathologischen Fettgewebes zur nachhaltigen Reduktion des Leidensdrucks [84, 129, 133-135]. Drei Faktoren spielen dabei eine wesentliche Rolle:

- (1) eine ausreichende („subtotale“) Volumenreduktion des pathologischen Fettgewebes („*Wievief*“)
- (2) die Entfernung des pathologischen Fettgewebes in allen betroffenen Regionen (Leistenband bis Malleolengabel, bzw. Axilla bis Handgelenk) bzw. Schichten („*Wo*“)
- (3) ein lymphbahnschonendes Vorgehen in streng longitudinaler Direktion unter Verzicht auf „*Criss-Cross*“ („*Wie*“).

Trotz diverser methodischer Varianten konnten einige perioperative Grundsätze herausgearbeitet werden, die relevant für den Therapieerfolg sind.

Das operative Vorgehen sollte üblicherweise mehrzeitig erfolgen [129, 133, 136-141] und auf zirkuläre Liposuktionen während eines Eingriffs sollte bei hohen Aspirationsvolumina verzichtet werden. Der erste Eingriff sollte die Hauptbeschwerdezone adressieren und das perioperative Intervall zwischen den Operationen mindestens 6 – 12 Wochen betragen. In Abhängigkeit vom Gesamtvolumen des Lipoaspirats kann der Eingriff grundsätzlich ambulant oder stationär erfolgen. Die bei Lipödem-Patientinnen erforderlichen Megaliposuktionen (> 3.000 ml Aspirat) sollten allerdings stets im Setting eines ausreichenden postoperativen Monitorings von > 12 h erfolgen. Faktisch ist damit die Empfehlung zur Durchführung unter stationären Bedingungen für Megaliposuktionen medizinisch indiziert.

Die Liposuktion kann in Tumescenz-Lokalanästhesie (TLA) [83, 114, 128, 129, 136, 138, 140] oder in Allgemeinnarkose erfolgen [133, 142, 143]. Für die bei Lipödem-Patientinnen notwendigen umfangreichen Megaliposuktionen (> 3.000 ml Aspirat) konnten Vorteile hinsichtlich perioperativer Risiken und Operationszeiten für die Allgemeinnarkose herausgearbeitet werden. Sowohl Vibrations-assistierte (VAL) und die Wasserstrahl-

assistierte (WAL) Systeme sind für großvolumige Lipödem-Absaugungen empfohlen [83, 144]. Unterschiede in den postoperativen Komplikationsraten konnten bislang nicht gezeigt werden. Die Verwendung von stumpfen Mehrloch-Aspirationskanülen der Stärke 3 – 5 mm hat sich hierbei etabliert [83, 139, 145]. Zur Schonung der Lymphbahnen sollte die Aspiration streng longitudinal erfolgen und auf ein „Criss-Cross“ verzichtet werden [139] (Abb. 6). Um eine maximale Volumenreduktion zu erreichen, ist die Aspiration in verschiedenen Schichten elementar, wobei stets in der tiefen Schicht begonnen werden sollte [146].

Der intraoperativ durchgeführte "Pinch-Test" kann als Referenz zur Bestimmung der ausreichenden Menge an Lipoaspirat verwendet werden (Abb. 7) [3]. Die Blutbeimengung im Lipoaspirat stellt häufig den limitierenden Faktor für die obere Grenze des zu entfernenden Aspirationsvolumens dar. Die Qualität des Aspirats sollte zur Verringerung der Komplikationsrate (vgl. Kapitel 3.7) eine blutige Phase 20% nicht überschreiten (Abb. 8).

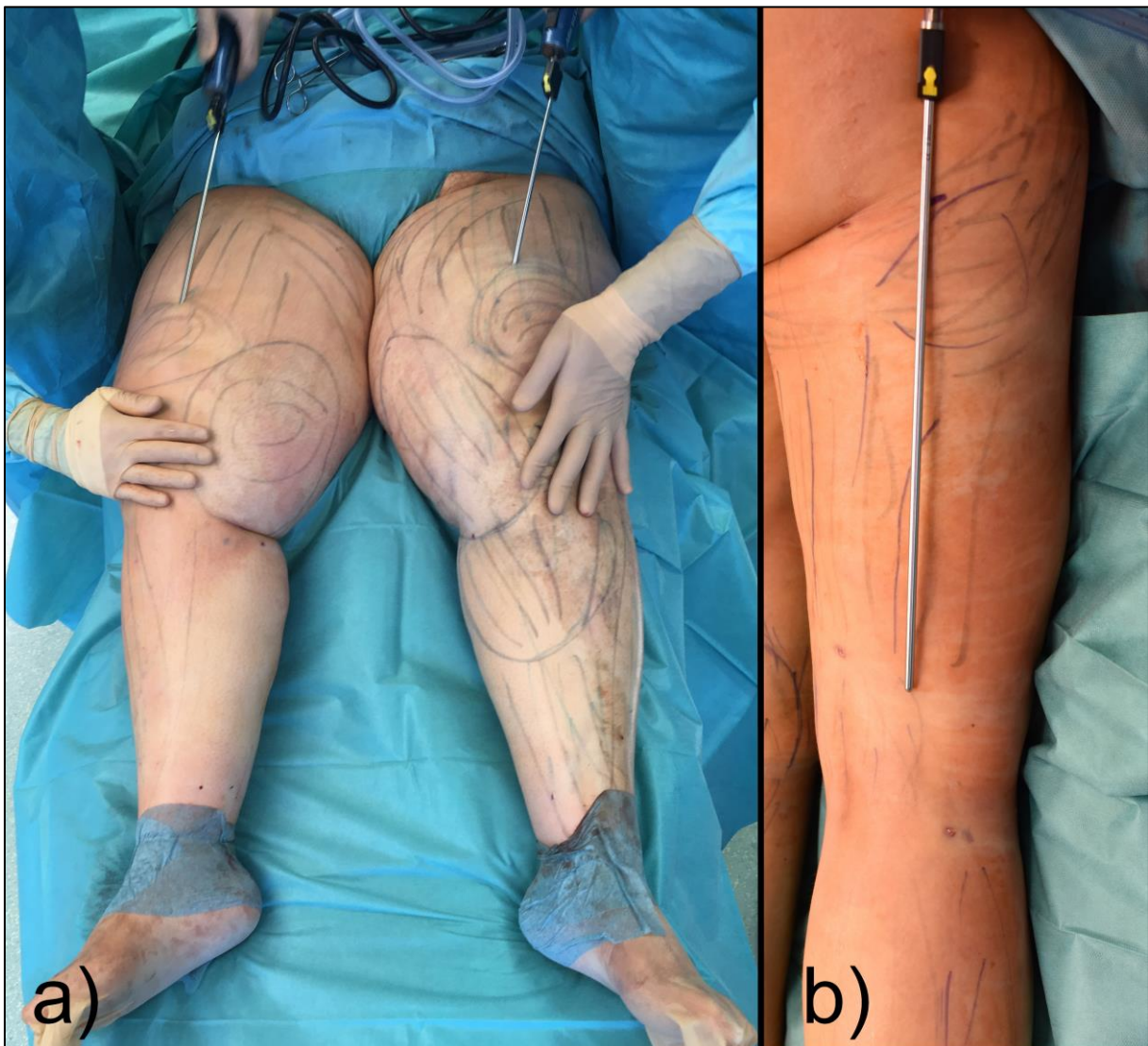
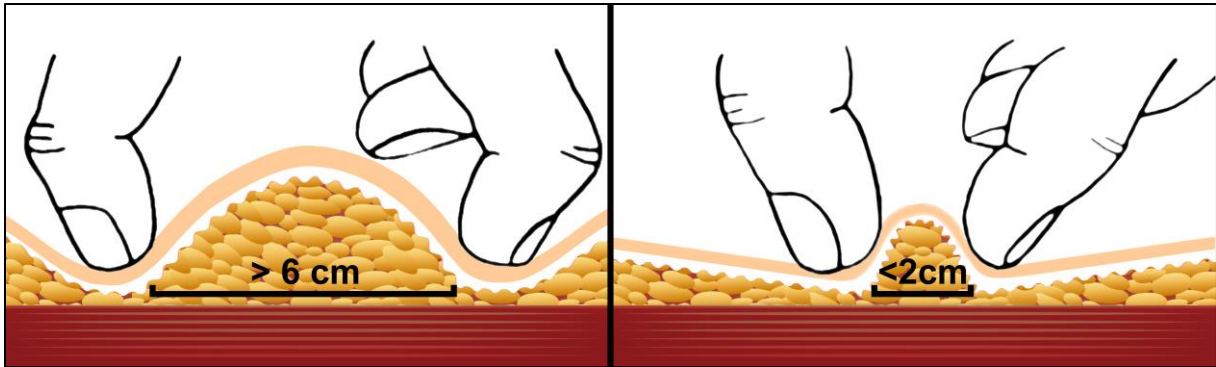


Abbildung 6.

a) Lagerung bei simultaner Liposuktion, b) Absaugung in longitudinaler Richtung.

**Abbildung 7.**

"Pinch-Test" als intraoperativer Indikator für eine adäquate Fettgewebsreduktion. Quelle: [3]
Typischerweise können Hautfalten bei Lipödem-Patienten präoperativ erst ab einem Abstand von > 6 cm abgehoben werden (links). Postoperativ sollte sich die tastbare Hautfalte auf < 2 cm reduziert haben (rechts).

**Abbildung 8.**

Qualität Aspirat: blutige Phase < 20 %. Quelle: [4]

4.3 Perioperatives Management

1) **Ghods M.** *Tipps und Tricks bei der operativen Versorgung von Lipödem-Patienten.* *Vasomed* 2017; 29:280-284

Zusammenfassung

Das Lipödem ist eine atypische, symmetrische Fettgewebsverteilungsstörung, die hauptsächlich die untere Extremität betrifft. Sie tritt fast ausschließlich bei Frauen auf und geht mit Schmerzen, Druckempfindlichkeit und Hämatomneigung einher. Ist eine konservative Therapie nicht erfolgreich, können mit der Liposuktion oft gute Ergebnisse erzielt werden. In dem Beitrag wird das praktische Vorgehen eingehend beschrieben.

2) **Ghods M, Kruppa P.** *Surgical treatment of lipoedema.* *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018; 50:400-411. doi:10.1055/a-0767-6808

Zusammenfassung

Obwohl die Liposuktion des Lipödems eine etablierte Therapieoption in der Behandlung des Lipödems darstellt, variieren die dargebotenen Behandlungskonzepte zwischen den Kliniken stark untereinander. Eine dezidierte Zusammenfassung aller beschriebenen Protokolle sowie deren kritische Evaluierung blieben bislang unveröffentlicht. Als Primärziel der vorgestellten Übersichtsarbeit soll eine Basisstruktur zur geplanten konsensuellen *Standard Operative Procedure* (SOP) der Fachgesellschaft DGPRÄC in der operativen Behandlung des Lipödems geschaffen werden. Hierfür wurden insgesamt 140 Publikationen bezüglich des Lipödems systematisch aufgearbeitet und katalogisiert. Es werden sowohl grundsätzliche Unterschiede in den Behandlungsstrategien, als auch kleinere Differenzen im organisatorischen Management aufgezeigt und zur Diskussion gestellt.

3) **Ghods M, Georgiou I, Kruppa P.** *Aktueller Stand der chirurgischen Behandlung des Lipödems.* *derm (Praktische Dermatologie).* 2020, 26(4):340-350.

Zusammenfassung

Die Liposuktion des pathologischen Fettgewebes in „*wet technique*“ ist mittlerweile eine etablierte Therapieoption in der Behandlung des Lipödems. Verschiedene Konzepte zum operativen Vorgehen sind beschrieben worden. In der Regel ist ein mehrzeitiges Vorgehen sinnvoll. Der vorliegende Artikel präsentiert eine Übersicht der gängigen operativen Therapieregime sowie aktuelle Entwicklungen des perioperativen Vorgehens.

Neben einer zielgerichteten intraoperativen Strategie ist das perioperative Management von Lipödem-Patientinnen von Bedeutung für das langfristige postoperative Ergebnis. Die angeführten Arbeiten thematisieren diese Aspekte mit einem Fokus auf allgemeingültigen Empfehlungen zur Vor- und Nachbereitung von *large-volume* Liposuktionen dieses speziellen Patientenkontexts. Neben praktisch-organisatorischen Gesichtspunkten ist hierbei zur Steigerung der Compliance ebenso die Einbeziehung der Patientin in die Behandlungsabläufe zu berücksichtigen.

Zunächst stellt die Patientenselektion auf Grund der komplizierten differentialdiagnostischen Abgrenzung eine besondere Herausforderung dar. Die Diagnosestellung sollte daher zum sicheren Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen und zur Reduktion monetär motivierte Indikationsstellungen stets unabhängig validiert werden („Vier-Augen-Prinzip“). Vor Indikationsstellung sollten nachweislich mindestens 6 Monate konservative Therapie ohne ausreichende Symptomreduktion erfolgt sein. Ein Richtwert zur Indikationsüberprüfung der Liposuktion hinsichtlich Körpergewicht bzw. BMI kann nur begrenzt als Empfehlung ausgesprochen werden, da bei fortgeschrittener Erkrankung und fibrotischem Umbau des Gewebes der BMI nur eingeschränkt anwendbar ist [147]. Bei einem BMI > 32 kg/m² oder einem Gesamtkörpergewicht > 120 kg sollte die Liposuktion jedoch nur im Einzelfall erwogen werden. Im Rahmen der präoperativen Planung des Therapiekonzepts sollte die Reihenfolge und kalkulierte Anzahl notwendiger Eingriffe unmissverständlich mit der Patientin besprochen werden. Zudem sollten mögliche anschließende Straffungsoperationen in das Aufklärungsgespräch berücksichtigt werden.

Zur Reduktion des Gewebsödems in den betroffenen Arealen sollte 6 Wochen präoperativ in erhöhter Frequenz MLD (Manuelle Lymphdrainage) erfolgen und Kompressionsbekleidung konsequent getragen werden. Obwohl konkrete Vergleichsstudien diesbezüglich aktuell nicht vorliegen, indiziert ein Vielzahl von Arbeiten mögliche Vorteile [145, 148]. Mangelerscheinungen (Anämie, Vitamin-B12/Folsäure-Mangel, Selenmangel [93, 149]) sollten präoperativ ausgeschlossen oder entsprechend therapiert werden.

Die Operationsplanung durch individuelle Markierungen sollte am wachen, stehenden Patienten erfolgen. Analog zum standardisierten Procedere ästhetischer Liposuktionen können auf diese Weise protrahierte Fettdepots gesondert adressiert, bzw. kritische Areale gezielt ausgespart werden.

Beginn der unmittelbaren postoperativen Nachsorge ist das Anlegen der Kompressionsbekleidung oder Kompressionswicklung im Operationsaal. Diese sollte konsequent für mindestens 6 Wochen postoperativ getragen werden. Anschließend kann eine Reduktion der Dauer in Abhängigkeit von der Symptomatik erwogen werden. Weiterhin

empfehlenswert ist die präoperativ erhöhte Frequenz an MLD postoperativ fortzuführen, um Schwellungen und Hämatome zu reduzieren und subkutanen Verhärtungen vorzubeugen.

Einen additiven positiven Wert für den postoperativen Heilungsverlauf kann die Fortführung der Bewegungstherapie, bzw. allgemeine sportliche Betätigung haben. Sportarten, bei denen kontrollierte zyklische Geh- oder Laufbewegungen mit Aktivierung der Wadenmuskelpumpe erfolgen und keine übermäßigen Gewebetraumatisierungen stattfinden, sollten dabei zunächst bevorzugt werden [2, 150].

Um dem reduzierten basalen Stoffumsatz nach großvolumiger Entfernung von subkutanen Fettzellen zu begegnen, sollte unmittelbar postoperativ eine Ernährungsanpassung erfolgen. Auf Grund eingeschränkter Evidenz zu einer speziellen Lipödem-Diät, ist die Kalorienrestriktion zentraler Baustein der Ernährungstherapie zu sehen [151]. Empirische Daten indizieren zudem mögliche Vorteile einer Hemmung der systemischen Inflammation durch antioxidative und antientzündliche Nahrungsbestandteile [69, 152, 153].

4.4 Langzeitergebnisse

1) Dadras M, Mallinger P, Corterier CC, Theodosiadi S, **Ghods M**. Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. *Arch Plast Surg* 2017; 44:324-331. doi:10.5999/aps.2017.44.4.324

Zusammenfassung

Hintergrund: Lipödem ist eine Erkrankung, die durch eine schmerzhaft bilaterale Zunahme von subkutanem Fett und interstitieller Flüssigkeit in den Extremitäten mit sekundärem Lymphödem und Fibrose in späteren Stadien charakterisiert wird. Die kombinierte physikalische Entstauungstherapie (KPE) gilt in den meisten Ländern als Standardversorgung. Seit der Einführung der Tumeszenztechnik wird die Liposuktion als chirurgische Behandlungsoption eingesetzt. Ziel dieser Studie war es, Ergebnisse dieser Methode in der Behandlung des Lipödems zu untersuchen.

Methode: 25 Patienten, bei denen insgesamt 72 Liposuktionen zur Behandlung des Lipödems durchgeführt wurden, füllten einen standardisierten Fragebogen aus. Lipödem-assoziierte Beschwerden und die Notwendigkeit einer KPE wurden für den präoperativen Zeitraum und während 2 separater postoperativer Nachsorgeuntersuchungen mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) und einem zusammengesetzten KPE-Score beurteilt. Die mittleren Nachbeobachtungszeiten für die erste bzw. zweite postoperative Nachuntersuchung betrugen 16 Monate bzw. 37 Monate.

Ergebnisse: Die Patienten zeigten im Vergleich des präoperativen Zustands bis zur ersten postoperativen Nachkontrolle eine signifikante Reduktion der Spontanschmerzen, der Druckschmerzhaftigkeit, des Spannungsgefühls, der Hämatomneigung, der kosmetischen Beeinträchtigung und der allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Ergebnisse blieben bis zur zweiten postoperativen Nachkontrolle konstant. Beim Vergleich des präoperativen Zustandes mit dem letzten postoperativen Follow-Up konnte – nach Ausschluss von 4 Patienten mit unvollständigen Daten – gezeigt werden, dass die Notwendigkeit einer KPE deutlich reduziert wurde. Eine Analyse der verschiedenen Stadien der Erkrankung zeigte zudem, dass bessere und nachhaltigere Ergebnisse erzielt werden konnten, sofern die Patienten in früheren Stadien behandelt wurden.

Schlussfolgerung: Die Liposuktion ist effektiv in der Behandlung des Lipödems und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung des konservativen Therapiebedarfs.

2) Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, **Ghods M**. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2022; Epub ahead of print. doi:10.1097/PRS.0000000000008880.

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz steigender Nachfrage nach einer chirurgischen Behandlung des Lipödems ist die Evidenz für die Liposuktion weiterhin auf fünf *peer-reviewed* Publikationen limitiert. Bis heute ist insbesondere wenig über den Einfluss potentiellen Kovariablen wie Krankheitsstadium, Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI) oder bestehenden Komorbiditäten auf die klinischen Ergebnisse bekannt. In Anbetracht des chronisch fortschreitenden Charakters der Erkrankung wurde die Hypothese aufgestellt, dass jüngere Patienten mit niedrigerem BMI und Krankheitsstadium über bessere Ergebnisse berichten würden.

Methode: In diese retrospektive, monozentrische, nicht-vergleichende Nachbeobachtungsstudie wurden Lipödem-Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Juli 2009 und Juli 2019 einer erfolgte. Nach einem Mindestzeitraum von 6 Monaten nach der letzten Operation füllten die Patienten einen erkrankungsbezogenen Fragebogen aus. Primärer Endpunkt war die Notwendigkeit der konservativen Behandlung nach Operation, der durch einen zusammengesetzten KPE-Score objektiviert wurde. Sekundäre Endpunkte waren das postoperative Ausmaß von Lipödem-assoziierten Beschwerden (Spontanschmerz, Druckschmerz, Spannungsgefühl, Hämatomneigung, Beeinträchtigung des Körperbildes), die mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen wurden.

Ergebnisse: Bei 106 Patienten erfolgten insgesamt 298 Megaliposuktionen (mittleres Lipoaspiratvolumen $6.354,73 \pm 2.796,72$ ml). Nach einem medianen Follow-Up von 20 Monaten (IQR 10 - 42 Monate) wurde eine mediane Reduktion des KPE-Scores um 37,5 % (IQR 0 - 88,8%, $p < 0,0001$) beobachtet. Zudem wurde eine Verbesserung Lipödem-assoziiierter Symptome beobachtet ($p < 0,0001$). Die prozentuale Reduktion des KPE-Scores war bei Patienten mit einem BMI $\leq 35\text{kg/m}^2$ (im Vergleich zu einem höheren BMI, $p < 0,0001$) und bei Patienten im Stadium I und II (im Vergleich zu Patienten im Stadium III, $p = 0,0019$) erhöht.

Schlussfolgerung: Die Liposuktion reduziert die Intensität der Symptomatik und die Notwendigkeit einer konservativen Behandlung bei Patienten mit Lipödem, insbesondere wenn sie bei Patienten mit einem BMI unter 35kg/m^2 in einem frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird.

Obwohl die Liposuktion als Therapieoption seit 2005 in den deutschen Leitlinien zu finden ist, besteht aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) noch immer keine ausreichende Evidenz für einen „hinreichenden Nutzenbeleg“ und somit die Aufnahme in den regulären Leistungskatalog der Krankenkassen [154]. Bislang publizierte Arbeiten sind ausnahmslos Anwendungsbeobachtungen ohne Kontrollgruppen (Tab. 4), konnten allerdings das Potential einer nachhaltigen Symptomreduktion und einer Reduktion der Notwendigkeit konservativer Therapie aufzeigen [84, 129, 133-135].

Eigene Arbeiten zu Langzeitergebnissen konnten die von anderen Arbeitsgruppen beschriebenen Therapieerfolge validieren und zudem einen positiven Effekt auf die Komorbiditäten Adipositas und Hypothyreose demonstrieren. Im Rahmen der durchgeführten retrospektiven Erhebungen nach im Median 37 Monaten [133], respektive 20 Monaten [3] wurden Daten im Rahmen einer Patientenbefragung und Auswertung der elektronischen Krankenhausdatenbank zur Langzeitergebnissen nach Liposuktion bei Lipödem erhoben. Zur Überprüfung der operativen Therapie in Bezug auf die Notwendigkeit konservativer Therapiemaßnahmen wurde der „KPE-Score“ genutzt. Der KPE-Score wurde definiert als Summe der Therapiesitzungen an manueller Lymphdrainage (MLD) pro Monat und die Anzahl der Tragestunden der Kompressionsbekleidung pro Tag. Die Überprüfung der operativen Therapie hinsichtlich subjektiver Parameter erfolgte mittels visueller Analogskala (VAS, 0-100). Es konnte eine signifikante Reduktion der subjektiven Parameter „Ruheschmerz“, „Druckschmerz“, „Spannungsgefühl“, „Neigung zu Blutergüssen“, „Einschränkung der Lebensqualität“, „Einschränkung der Körperwahrnehmung“ und „Einschränkung des Sexuallebens“ beobachtet werden (jeweils $p < 0,0001$). Weiterhin konnte der KPE-Score signifikant um 32,1 % [133] bzw. 37,5 % [3] reduziert werden ($p < 0,0001$). In 14,3 % der Fälle [133] bzw. 25,5 % [3] konnte die KPE im postoperativen Verlauf komplett beendet werden.

Weiterhin konnte eine signifikante mediane prozentuale Reduktion des BMI um 8,7 % (IQA 3,6 – 14,0 %), sowie eine Verringerung der Bekleidungsgröße der betroffenen Region nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). In einer Untergruppenanalyse von 49 Patientinnen mit einer Nachbeobachtungszeit von > 12 Monaten war die Reduktion im Langzeitverlauf nach 34 Monaten (Interquartilsabstand 21,0 – 60,5) stabil und zeigte kein „Rebound“. Die absolute ($p < 0,0001$) und prozentuale ($p = 0,0007$) Differenz war dabei für Stadium III Patientinnen signifikant höher, als für Betroffenen mit Stadium 1 und 2.

Zudem konnte eine signifikante Reduktion von Migräneattacken durch die Liposuktionen erreicht werden ($p = 0,0002$). Postoperativ konnten für 67 % ($n = 16$) der Betroffenen eine Verbesserung in Intensität oder Anfallshäufigkeit beobachtet werden und 12,5 % ($n = 3$) litten seit der Operation überhaupt nicht mehr unter Migräne. Weiterhin konnte in der subjektiven Beurteilung auf einer visuellen Analogskala eine signifikante Verbesserung in der Qualität des Sexuallebens beobachtet werden ($p < 0,0001$).

4.4 Langzeitergebnisse

[40]

Tabelle 4. Klinische Studien zu Langzeitergebnissen nach Liposuktion bei Lipödem. Quelle: [3]

Autor	Kruppa [3]	Witte [131]	Bauer [8]	Wollina [84]	Dadras [133]	Baumgartner [129]	Schmeller [128]	Rapprich [114]
Design	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Online Umfrage	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe	Monozentrische AWB ohne Vergleichsgruppe
Jahr	2020	2020	2019	2019	2017	2016	2012	2011
Patienten	106	63	209	111	25	85	112	25
Follow-Up (Monate)	20 (6 - 115)	21.5	12	24	37 (25 - 56)	90 (56 - 130)	35 (8 - 82)	6
Liposuktionen	298	168	N/A	334	72	N/A	358	N/A
Eingriffe pro Patienten	3 (1 - 8)	3 (1-4)	3 (1 - 16)	N/A	3 (1 - 7)	N/A	N/A	2 (1 - 5)
Alter	41 (18 - 68)	35	38 (20 - 68)	44 (20 - 81)	45 (23 - 64)	40 (22 - 68)	39 (20 - 68)	38 (22 - 65)
Stadium I	11 (10,4 %)	18 (29 %)	0	7 (6,3 %)	1 (4,0 %)	24 (28,2 %)	35 (31,2 %)	N/A
Stadium II	61 (57,6 %)	45 (71 %)	209 (100 %)	50 (45,0 %)	11 (44,0 %)	61 (71,8 %)	75 (67,0 %)	N/A
Stadium III	34 (32,1 %)	0	0	48 (43,2 %)	13 (52,0 %)	0	2 (1,8 %)	N/A
Operationstechnik	Allgemeinanästhesie	Allgemeinanästhesie	N/A	TLA	Allgemeinanästhesie	TLA	TLA	TLA
Lipoaspirat gesamt (ml)	17.887 (± 10.341)	12.922 (± 2922)	10.100 (9.000 - 69.000)	4.700 (950 - 14.250)	9.914 (4.000 - 19.850)	9.846 (1.000 - 25.600)	9.846 (1.000 - 25.600)	N/A
Lipoaspirat pro Eingriff (ml)	6.355 (± 2797)	N/A	N/A	< 4.000	3.106 (1.450 - 6.600)	3.077 (450 - 7.000)	3.077 (450 - 7.000)	2.482 (± 968)
Ergebnisse	- Verbesserung Spontanschmerz, Hämatomeigung, Berührungs-empfindlichkeit, QoL - Reduktion KPE - Verminderte Frequenz/Intensität Migräne - Reduktion BMI	- Verbesserung Spontanschmerz, Hämatomeigung, Berührungs-empfindlichkeit, QoL - Reduktion KPE - Reduktion BMI	- Verbesserung Spontanschmerz, Hämatomeigung, QoL - Reduktion KPE - Verminderte Frequenz/Intensität Migräne	- Verbesserung Spontanschmerz, Mobilität, Hämatomeigung - Reduktion Extremitätenumfang	- Verbesserung Spontanschmerz, Spannungsschmerz, Hämatomeigung, Berührungs-empfindlichkeit, QoL - Reduktion KPE	- Verbesserung Spontanschmerz, Hämatomeigung, Berührungs-empfindlichkeit, Ödemausprägung, Mobilität, QoL - Reduktion KPE	- Verbesserung Spontanschmerz, Ödemausprägung, Hämatomeigung, Mobilität, QoL - Reduktion Extremitätenumfang - Reduktion KPE	- Verbesserung Spontanschmerz, Berührungs-empfindlichkeit, QoL - Reduktion Extremitätenvolumen - Reduktion KPE
Komplikationen	- 1,3 % Wundinfektion - 0,7 % Serum - 0,3 % postoperative Blutung	Keine major Komplikationen aufgetreten	N/A	- 100 % temp, Methämoglobinämie - 0,9 % (einmaliger) epileptischer Anfall	4,0 % Erysipel	N/A	- 4,5 % Wundinfektion - 3,6 % Erysipel - 0,9 % postoperative Blutung	4,0 %TVT

Darstellung der Daten als Median (Spannweite) oder Mittelwert (± Standardabweichung),

AWB: Anwendungsbeobachtung, QoL: Lebensqualität, KPE: Kombinierte physikalische Entstauungstherapie, TVT: Tiefe Venenthrombose, TLA: Tumescenz-Lokalanästhesie, N/A: nicht angegeben

4.5 Einfluss Kovariablen

1) Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, **Ghods M**. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2022; Epub ahead of print. doi:10.1097/PRS.0000000000008880.

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz steigender Nachfrage nach einer chirurgischen Behandlung des Lipödems ist die Evidenz für die Liposuktion weiterhin auf fünf *peer-reviewed* Publikationen limitiert. Bis heute ist insbesondere wenig über den Einfluss potentiellen Kovariablen wie Krankheitsstadium, Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI) oder bestehenden Komorbiditäten auf die klinischen Ergebnisse bekannt. In Anbetracht des chronisch fortschreitenden Charakters der Erkrankung wurde die Hypothese aufgestellt, dass jüngere Patienten mit niedrigerem BMI und Krankheitsstadium über bessere Ergebnisse berichten würden.

Methode: In diese retrospektive, monozentrische, nicht-vergleichende Nachbeobachtungsstudie wurden Lipödem-Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Juli 2009 und Juli 2019 einer erfolgte. Nach einem Mindestzeitraum von 6 Monaten nach der letzten Operation füllten die Patienten einen erkrankungsbezogenen Fragebogen aus. Primärer Endpunkt war die Notwendigkeit der konservativen Behandlung nach Operation, der durch einen zusammengesetzten KPE-Score objektiviert wurde. Sekundäre Endpunkte waren das postoperative Ausmaß von Lipödem-assoziierten Beschwerden (Spontanschmerz, Druckschmerz, Spannungsgefühl, Hämatomneigung, Beeinträchtigung des Körperbildes), die mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen wurden.

Ergebnisse: Bei 106 Patienten erfolgten insgesamt 298 Megaliposuktionen (mittleres Lipoaspiratvolumen $6.354,73 \pm 2.796,72$ ml). Nach einem medianen Follow-Up von 20 Monaten (IQR 10 - 42 Monate) wurde eine mediane Reduktion des KPE-Scores um 37,5 % (IQR 0 - 88,8%, $p < 0,0001$) beobachtet. Zudem wurde eine Verbesserung Lipödem-assoziiierter Symptome beobachtet ($p < 0,0001$). Die prozentuale Reduktion des KPE-Scores war bei Patienten mit einem BMI $\leq 35\text{kg/m}^2$ (im Vergleich zu einem höheren BMI, $p < 0,0001$) und bei Patienten im Stadium I und II (im Vergleich zu Patienten im Stadium III, $p = 0,0019$) erhöht.

Schlussfolgerung: Die Liposuktion reduziert die Intensität der Symptomatik und die Notwendigkeit einer konservativen Behandlung bei Patienten mit Lipödem, insbesondere wenn sie bei Patienten mit einem BMI unter 35kg/m^2 in einem frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird.

Zielstellung der hier adressierten Arbeit war die Untersuchung des langfristigen Nutzens der Liposuktion in Abhängigkeit von möglichen patienten- und operationsbedingten Kovariablen. Dabei wurden einerseits das Volumen des Gesamtaspirats bei jedem Patienten bzw. des durchschnittlichen Aspirats pro Operation mit Veränderungen von Lipödem-assoziierten Symptomen und dem Bedarf an konservativer Therapie korreliert. Zum anderen wurden die definierten Outcomes auf Abhängigkeit von Krankheitsstadium, Patientenalter, präoperativem BMI und vorhandenen Komorbiditäten überprüft. Aus der elektronischen Krankenhausdatenbank wurde dabei das Aspiratvolumen pro Operation, sowie das Gesamtvolumen des Lipoaspirats aller zwischen Juli 2009 und Juli 2019 an der eigenen Klinik operierten Patientinnen erhoben und in Relation zu den definierten Outcome-Parametern gemäß standardisierter Fragebogenevaluation gesetzt. Zusätzlich wurde diesbezüglich eine selektive Literaturrecherche durchgeführt, die trotz eines Trends zu großvolumigen Liposuktionen keine empirisch belegbaren Handlungsempfehlung ergab (Tab. 3).

Zur Überprüfung der operativen Therapie in Bezug auf die Notwendigkeit konservativer Therapiemaßnahmen wurde der „KPE-Score“ genutzt. Der KPE-Score wurde definiert als Summe der Therapiesitzungen an manueller Lymphdrainage (MLD) pro Monat und die Anzahl der Tragestunden der Kompressionsbekleidung pro Tag. Zur Überprüfung der operativen Therapie hinsichtlich subjektiver Parameter wurde aus den VAS-Score Angaben zu Lipödem-assoziierten Symptomen (Spontanschmerz, Druckschmerz, Spannungsgefühl, Neigung zu Blutergüssen, Beeinträchtigung der Körperwahrnehmung, Gesamtbeeinträchtigung der Lebensqualität) ein zusammengesetzter *composite*-Score aus den Mittelwerten gebildet.

Die untersuchten abhängigen Variablen

- 1) Gesamtaspirat pro Patienten (Alle Operationen / limitiert auf Eingriffe der Beine)
- 2) durchschnittliches Aspirat pro OP (Alle Operationen / limitiert auf Eingriffe der Beine)

wurden hierfür auf Body-Mass-Index, Körperoberfläche (nach der DuBois Methode [155]) und das Körpergewicht adjustiert. Folgende Zielparameter wurden definiert, um potenzielle Korrelation zu überprüfen:

- 1) Absolute/prozentuale Veränderung des KPE-Scores
- 2) Absolute/ prozentuale Veränderung des subjektiven *composite*-Scores
- 3) Absolute/ prozentuale Veränderung der VAS-Angaben der Leitsymptome

Sowohl für das untersuchte Gesamtkollektiv, als auch bei Untergruppenanalysen (Stadien-, BMI-, Aspirat/BMI-adaptiert) konnte bei einem medianen Nachuntersuchungszeitraum von 20 Monaten keine signifikante Korrelation zwischen den definierten Zielparametern und den abhängigen Variablen nachgewiesen werden. Für die im untersuchten Kollektiv

durchgeführten Megaliposuktionen konnte somit kein Aspirat-abhängiger Cut-Off Wert für eine erfolgreiche Therapie definiert werden.

Tab. 3: Aspirationsvolumen Liposuktion bei Lipödem. Quelle: [4]

Jahr	Aspirationsvolumen		Autor	Anzahl Patienten	Anzahl Eingriffe	Follow-Up (Monate)
	Pro Operation (ml)	Gesamt (ml)				
2006	3017 (1060-5500)	n.a.	Schmeller et al.	28	49	12 (1 - 26)
2009	1115 (250-2350)	1115 (250-2350)	Stutz et al.	30	30	n.a.
2010	1380 (1500-4800)	1380 (1500-4800)	Wollina et al.	6	6	32 (6 - 48)
2011	2482 (± 968)	n.a.	Rapprich et al.	25	80	6
2012	3,077 (450 - 7000)	9846 (1000 - 25600)	Schmeller et al.	112	358	35 (8 - 82)
2012	2800	2800	Peled et al.	1	1	48
2014	n.a. (1500 - 8000)	n.a. (1500 - 26500)	Cornely et al.	592	1654	n.a.
2016	3077 (450 - 7000)	9846 (1000 - 25600)	Baumgartner et al.	85	n.a.	90 (56 - 130)
2017	3106 (1450 - 6600)	9914 (4000 - 19850)	Dadras et al.	25	72	37 (25 - 56)
2017	n.a.	4200	Münch et al.	141	202	36 (5 - 84)
2019	< 4,000	4700 (950 - 14250)	Wollina et al.	111	334	24
2020	6355 (± 2797)	17887 (± 10341)	Kruppa et al.	106	298	20 (6 - 115)

Die Werte sind als Median (Spannweite) oder Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt.
n.a. = nicht angegeben.

Für die aufgeführten potenziellen patientenspezifischen Kovariablen konnte hingegen ein signifikanter Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse beschrieben werden. Die prozentuale Reduktion des zusammengesetzten *composite*-Scores war für die kombinierte Gruppe der Patienten im Stadium I und Stadium II größer als für die Patienten im Stadium III ($p = 0,0107$). Bei Patienten in den Stadien I und II war die prozentuale Reduktion des KPE-Scores ebenfalls stärker als bei Patienten mit Lipödem im Stadium III ($p = 0,0019$).

Bei Patienten mit einem präoperativen BMI $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ konnte eine größere Reduktion des prozentualen zusammengesetzten *composite*-Scores beobachtet werden, als bei Patienten mit einem präoperativen BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,0028$). Die prozentuale Reduktion des KPE-Scores war bei Patienten mit einem BMI $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ ebenfalls grösser als bei Patienten mit einem höheren BMI ($p < 0,0001$).

Bei Patienten, die jünger als 41 Jahre waren, zeigte sich eine stärkere Reduktion des zusammengesetzten *composite*-Scores, als bei älteren Patienten ($p < 0,0001$). Zudem war die

prozentuale Reduktion des KPE-Scores bei jüngeren Patienten grösser als bei Patienten, die älter als 41 Jahre waren ($p = 0,0086$).

Es zeigte sich weiterhin, dass die Komorbiditäten "Schlafstörungen" und "Depression" die untersuchten Endpunkte beeinflussen. Bei Patienten mit bekannten Schlafstörungen war die prozentuale Verbesserung des KPE-Scores geringer ($p = 0,039$). Bei diesen Patienten war die prozentuale Reduktion der zusammengesetzten *composite*-Scores geringer als bei Patienten ohne diagnostizierte Schlafstörungen ($p = 0,0006$). Bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden war die prozentuale Reduktion des zusammengesetzten *composite* VAS-Scores zwar geringer als bei der gesunden Referenzgruppe ($p = 0,0044$), allerdings wurden keine Unterschiede in den postoperativen Veränderungen des KPE-Scores zwischen Patienten mit Depression und der gesunden Referenzgruppe gefunden ($p = 0,715$). Bei allen anderen untersuchten Komorbiditäten wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der definierten Endpunkte gefunden.

Das postoperative Ergebnis ist gemäß den Ergebnissen der vorgestellten Arbeit somit signifikant besser, wenn der Eingriff bei jüngeren Patienten mit geringem BMI und im frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird und keine Schlafstörungen oder Depressionen als Begleiterkrankungen vorliegen.

4.6 Einfluss Liposuktion auf assoziierte Begleiterkrankungen

1) **Ghods M**, Georgiou I, Schmidt J, Kruppa P. *Disease progression and comorbidities in lipedema patients – a 10-year retrospective analysis. Dermatol. Ther. 2020; 33(6):e14534. doi:10.1111/dth.14534.*

Zusammenfassung

Hintergrund: Multiple assoziierte Komorbiditäten sind für Lipödem-Patienten beschrieben worden. Die Diagnosestellung ist in vielen Fällen nach wie vor kompliziert und erfolgt häufig verzögert. Ziel dieser Studie war es, die häufigsten Komorbiditäten bei Lipödem-Patienten und den Einfluss der chirurgischen Behandlung auf den Krankheitsverlauf zu bestimmen.

Methode: Eine retrospektive Erhebung erkrankungsbezogener Daten wurde für Lipödem-Patientinnen durchgeführt, bei denen zwischen Juli 2009 und Juli 2019 eine Liposuktion durchgeführt wurde. Alle Patienten erhielten einen standardisierten Fragebogen zur medizinischen Vorgeschichte und zu perioperativen Veränderungen Lipödem-assoziiierter Symptome und Komorbiditäten. 106 Patienten, bei denen insgesamt 298 Liposuktionen durchgeführt wurden, konnte nach vollständigem Ausfüllen der Fragebögen in die Auswertung eingeschlossen werden.

Ergebnisse: Im untersuchten Kollektiv wurden multiple Komorbiditäten beobachtet. Die Prävalenz für Adipositas, Hypothyreose, Migräne und Depression war im Vergleich zu vergleichbaren Nicht-Lipödem-Populationen deutlich erhöht. Trotz eines medianen Body-Mass-Index von 31,6 kg/m² (IQR 26,4 – 38,8) wurde eine unerwartet niedrige Prävalenz von Diabetes (5 %) und Dyslipidämie (7 %) festgestellt. Diagnose und Einleitung leitliniengerechter Therapien erfolgten bei vielen Patienten um Jahre verzögert. Nach der chirurgischen Behandlung (mittleres Follow-Up 20 Monate, IQR 11 – 42) zeigte sich eine signifikante Reduktion der Lipödem-assoziierten Symptome.

Schlussfolgerung: Lipödem tritt mit einer Vielzahl von assoziierten Komorbiditäten auf. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten schlagen die Autoren daher die Notwendigkeit eines multimodalen Therapiekonzeptes für eine umfassende und ganzheitliche Behandlung vor. Trotz eines häufig erhöhten BMI scheinen Lipödem-Patienten ein vorteilhaftes metabolisches Risikoprofil zu haben.

Für die Erkrankung Lipödem sind eine Vielzahl assoziierter Komorbiditäten beschrieben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mittels Fragebogenevaluation zur Lipödem-bezogenen Erkrankungsgeschichte der Einfluss der lymphgefäßschonenden Liposuktion auf die Ausprägung von assoziierten Komorbiditäten und erkrankungsbezogenen Einschränkungen im Alltag untersucht.

83 % (n = 93) der eingeschlossenen Patientinnen gaben mindestens eine Begleiterkrankung an, wobei das Vorliegen einer Adipositas die häufigste Begleiterkrankung war (37,6 %, n = 38). Für die Begleiterkrankungen Adipositas ($p < 0,0001$) und arterielle Hypertonie ($p = 0,0030$) konnten beim Vergleich von Stadium I und II gegen Stadium III Patientinnen signifikante Gruppenunterschiede in der Prävalenz nachgewiesen werden. Für alle anderen untersuchten Erkrankungen waren die Gruppenunterschiede nicht signifikant (Abb. 9).

Da der BMI als Instrument zur Abgrenzung zwischen Lipödem und Adipositas nur als eingeschränkt aussagekräftig gilt [10, 28, 67, 147], wurde eine manifeste Adipositas ab WHO Definition Grad II (BMI ≥ 35 kg/m²) diagnostiziert. Je höher das Erkrankungsstadium, desto signifikant höher war der mediane BMI der Betroffenen ($p < 0,001$). Durch die mehrzeitige operative Intervention konnte nach einer medianen Follow-Up Zeit nach letzter Operation von 20 Monaten (IQA 11 – 42 Monate) eine signifikante Reduktion des BMI von im Median 2,7 kg/m² (IQA 1,1 – 5,2 kg/m²) nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Dies entspricht einer medianen prozentualen Reduktion des BMI um 8,7 % (IQA 3,6 – 14,0 %). Die Reduktion war im Langzeitverlauf stabil. Die absolute ($p < 0,0001$) und prozentuale ($p = 0,0007$) Differenz war für Stadium 3 Patientinnen signifikant höher, als für Betroffenen mit Stadium 1 und 2.

Von allen prämenopausalen Lipödem-Patientinnen beklagten 18 % (n = 19) häufige Tempo- oder Typusanomalien der Menstruation. Postoperativ konnte bei 53 % dieser Patientinnen (n = 10) eine Normalisierung des Zyklusgeschehens erreicht werden.

31 % aller untersuchten Patientinnen (n = 32) waren wegen einer Hypothyreose in Behandlung. Obwohl durch die mehrzeitige operative Therapie signifikant geringere BMI mit einem konsekutiv verringerten Grundumsatz nachgewiesen werden konnten, konnte keine signifikante Änderung der L-Thyroxin Dosierung festgestellt werden ($p = 0,0945$).

Bei 23 % der untersuchten Patientinnen wurde eine diagnostizierte Migräne angegeben (n = 24). Die Zahl der Migräneattacken pro Monat konnte durch eine mehrzeitige Liposuktion signifikant reduziert werden ($p = 0,0002$). Postoperativ gaben insgesamt 67 % (n = 16) eine Verbesserung in Intensität oder Anfallshäufigkeit an, 12,5 % (n = 3) litten seit der Operation überhaupt nicht mehr unter Migräne.

19 % der Betroffenen (n = 20) gaben an vor der operativen Intervention an behandlungsbedürftigen Lipödem-assozierten Dermatosen zu leiden. Bei 90 % (n = 17) dieser

Patientinnen konnte durch die Liposuktion eine Verbesserung der Beschwerden erreicht werden.

In Anbetracht des deutlich erhöhten BMI von im Median 31,6 kg/m² in der untersuchten Kohorte wurden im Vergleich zu repräsentativen weiblichen Vergleichspopulationen mit ähnlichem BMI ein deutlich geringerer Anteil an metabolischen Begleiterkrankungen, wie Hyperlipoproteinämie (Lipödem 6,6 % vs. Vergleichspopulation > 33,5 % [156, 157]) oder Diabetes mellitus (Lipödem 4,7 % vs. Vergleichspopulation 12 - 25 % [158, 159]) beobachtet.

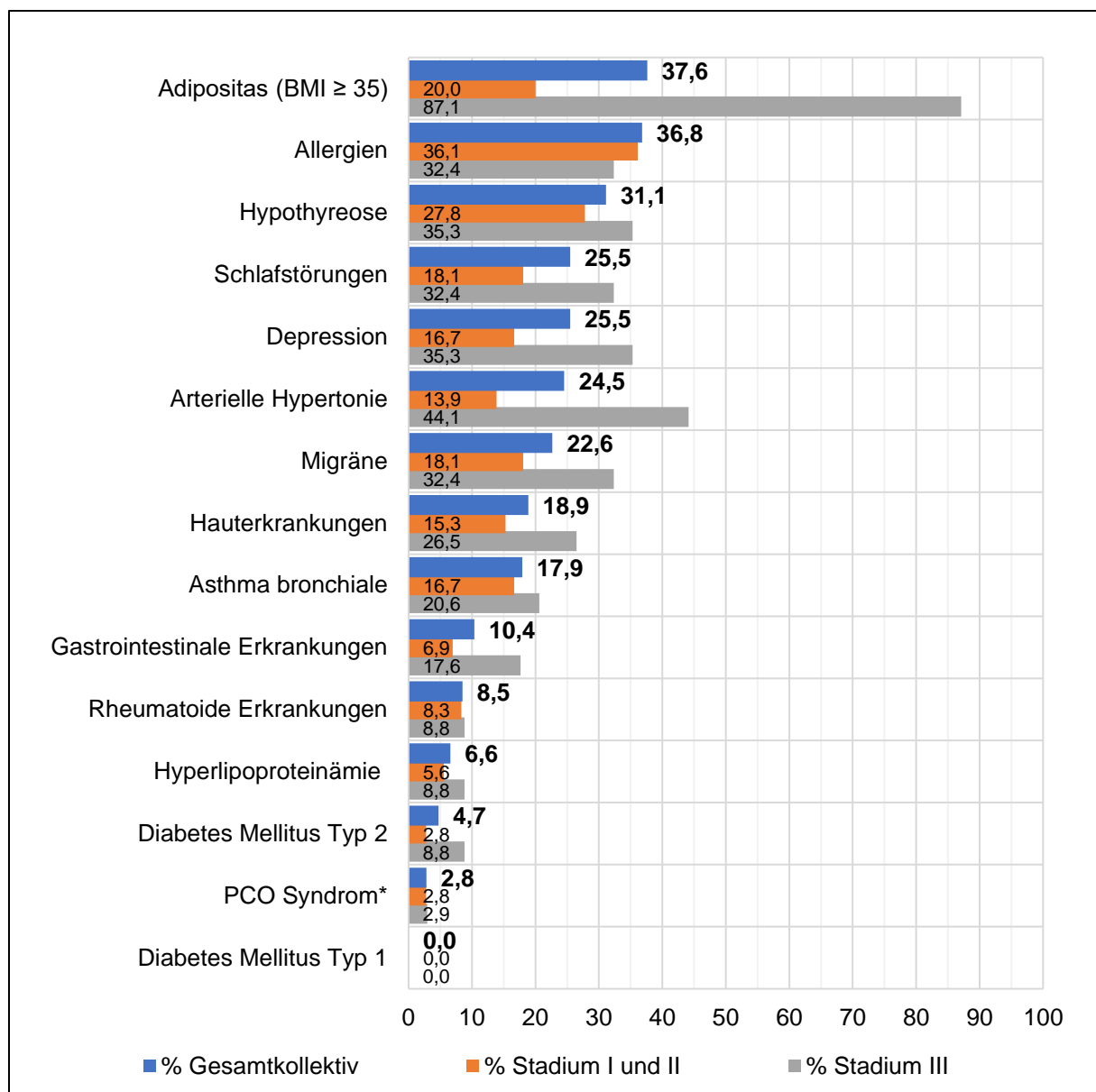


Abbildung 9.

Prävalenz häufiger Komorbiditäten beim Lipödem, prozentual. Quelle: [1]

4.7 Komplikationen

1) Dadras M, Mallinger P, Corterier CC, Theodosiadi S, **Ghods M**. Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. *Arch Plast Surg* 2017; 44:324-331. doi:10.5999/aps.2017.44.4.324

Zusammenfassung

Hintergrund: Lipödem ist eine Erkrankung, die durch eine schmerzhaft bilaterale Zunahme von subkutanem Fett und interstitieller Flüssigkeit in den Extremitäten mit sekundärem Lymphödem und Fibrose in späteren Stadien charakterisiert wird. Die kombinierte physikalische Entstauungstherapie (KPE) gilt in den meisten Ländern als Standardversorgung. Seit der Einführung der Tumeszenztechnik wird die Liposuktion als chirurgische Behandlungsoption eingesetzt. Ziel dieser Studie war es, Ergebnisse dieser Methode in der Behandlung des Lipödems zu untersuchen.

Methode: 25 Patienten, bei denen insgesamt 72 Liposuktionen zur Behandlung des Lipödems durchgeführt wurden, füllten einen standardisierten Fragebogen aus. Lipödem-assoziierte Beschwerden und die Notwendigkeit einer KPE wurden für den präoperativen Zeitraum und während 2 separater postoperativer Nachsorgeuntersuchungen mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) und einem zusammengesetzten KPE-Score beurteilt. Die mittleren Nachbeobachtungszeiten für die erste bzw. zweite postoperative Nachuntersuchung betrugen 16 Monate bzw. 37 Monate.

Ergebnisse: Die Patienten zeigten im Vergleich des präoperativen Zustands bis zur ersten postoperativen Nachkontrolle eine signifikante Reduktion der Spontanschmerzen, der Druckschmerzhaftigkeit, des Spannungsgefühls, der Hämatomneigung, der kosmetischen Beeinträchtigung und der allgemeinen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Ergebnisse blieben bis zur zweiten postoperativen Nachkontrolle konstant. Beim Vergleich des präoperativen Zustandes mit dem letzten postoperativen Follow-Up konnte – nach Ausschluss von 4 Patienten mit unvollständigen Daten – gezeigt werden, dass die Notwendigkeit einer KPE deutlich reduziert wurde. Eine Analyse der verschiedenen Stadien der Erkrankung zeigte zudem, dass bessere und nachhaltigere Ergebnisse erzielt werden konnten, sofern die Patienten in früheren Stadien behandelt wurden.

Schlussfolgerung: Die Liposuktion ist effektiv in der Behandlung des Lipödems und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Verringerung des konservativen Therapiebedarfs.

2) Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, **Ghods M**. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2022; Epub ahead of print. doi:10.1097/PRS.0000000000008880.

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz steigender Nachfrage nach einer chirurgischen Behandlung des Lipödems ist die Evidenz für die Liposuktion weiterhin auf fünf *peer-reviewed* Publikationen limitiert. Bis heute ist insbesondere wenig über den Einfluss potentiellen Kovariablen wie Krankheitsstadium, Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI) oder bestehenden Komorbiditäten auf die klinischen Ergebnisse bekannt. In Anbetracht des chronisch fortschreitenden Charakters der Erkrankung wurde die Hypothese aufgestellt, dass jüngere Patienten mit niedrigerem BMI und Krankheitsstadium über bessere Ergebnisse berichten würden.

Methode: In diese retrospektive, monozentrische, nicht-vergleichende Nachbeobachtungsstudie wurden Lipödem-Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Juli 2009 und Juli 2019 einer erfolgte. Nach einem Mindestzeitraum von 6 Monaten nach der letzten Operation füllten die Patienten einen erkrankungsbezogenen Fragebogen aus. Primärer Endpunkt war die Notwendigkeit der konservativen Behandlung nach Operation, der durch einen zusammengesetzten KPE-Score objektiviert wurde. Sekundäre Endpunkte waren das postoperative Ausmaß von Lipödem-assoziierten Beschwerden (Spontanschmerz, Druckschmerz, Spannungsgefühl, Hämatomneigung, Beeinträchtigung des Körperbildes), die mittels visueller Analogskala (VAS) gemessen wurden.

Ergebnisse: Bei 106 Patienten erfolgten insgesamt 298 Megaliposuktionen (mittleres Lipoaspiratvolumen $6.354,73 \pm 2.796,72$ ml). Nach einem medianen Follow-Up von 20 Monaten (IQR 10 - 42 Monate) wurde eine mediane Reduktion des KPE-Scores um 37,5 % (IQR 0 - 88,8%, $p < 0,0001$) beobachtet. Zudem wurde eine Verbesserung Lipödem-assoziiertes Symptome beobachtet ($p < 0,0001$). Die prozentuale Reduktion des KPE-Scores war bei Patienten mit einem BMI $\leq 35\text{kg/m}^2$ (im Vergleich zu einem höheren BMI, $p < 0,0001$) und bei Patienten im Stadium I und II (im Vergleich zu Patienten im Stadium III, $p = 0,0019$) erhöht.

Schlussfolgerung: Die Liposuktion reduziert die Intensität der Symptomatik und die Notwendigkeit einer konservativen Behandlung bei Patienten mit Lipödem, insbesondere wenn sie bei Patienten mit einem BMI unter 35kg/m^2 in einem frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird.

In Anbetracht der hohen Aspirationsvolumina im Rahmen von Liposuktionen bei Lipödem wurde allgemein eine differierende Komplikationsrate im Vergleich zu ästhetischen Liposuktionen angenommen. Die vorliegenden retrospektiven Analysen des eigenen Patientenkontexts auf der Grundlage der elektronischen Krankenhausdatenbank haben diesen Aspekt untersucht. Trotz hohen Aspirationsvolumina von im Mittel 6.355 ml (\pm 2.797) [3] bzw. 3.106 ml (Spannweite 1.450 – 6.600) [133] pro Operation war die Gesamtkomplikationsrate dabei insgesamt als gering einzuschätzen.

In die Arbeit von Dadras et al. [133] konnten 25 Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen 72 Liposuktionen erfolgten. Hierbei kam es in einem Fall (1,39 %) zu einem postoperativen Erysipel. Es traten keine weiteren Komplikationen auf.

In der Erhebung von Kruppa et al. [3] konnten insgesamt 106 Patienten eingeschlossen werden, bei denen 298 Liposuktionen durchgeführt worden sind. Die Daten zu Komplikationen innerhalb von 12 Wochen nach der Operation wurden manuell aus dem krankenhauseigenen elektronischen Patientenverwaltungsprogramm erhoben. Es wurde insbesondere nach Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen, Seromen und postoperative Blutungen gescreent. Insgesamt konnten hierbei 4 Wundinfektionen (1,3 %), 2 Serome (0,7 %) und eine postoperative Blutung (0,3 %) beobachtet werden. Alle Komplikation konnten konservativ therapiert werden.

Minor Komplikationen, wie Hämatome, Schwellungen, temporäre Ödeme und Dysästhesien stellten im Langzeitverlauf in keinem Fall ein revisionsbedürftiges Problem dar. Trotz der besonderen Voraussetzungen bei Lipödem-Patientinnen konnte somit keine erhöhte Komplikationsrate zu vergleichbaren Kollektiven aus dem Bereich der ästhetischen Chirurgie nachgewiesen werden [160]. Die Ergebnisse konnten durch unabhängige Arbeitsgruppen validiert werden (Tab. 4).

Angesichts der generell niedrigen Infektionsrate bei den durchgeführten Liposuktionen beschränkte sich die perioperative Antibiotikaphylaxe bei Routinevorgehen auf eine *single-shot* Applikation. Mit diesem Ansatz war die Infektionsrate vergleichbar zu Vorgehensweisen mit postoperativer Fortführung der Antibiotikaphylaxe [160].

4.8 Gewebereduktionplastiken nach Liposuktion bei Lipödem

Ghods M. *Straffungsoperationen im Rahmen der Lipödembehandlung. Vasomed 2019; 31:264-266*

Zusammenfassung

Eine minimal-invasive, lymphbahnschonende Liposuktion kann nachweislich Beschwerden und Lebensqualität von Lipödem-Patientinnen dauerhaft verbessern. Die Entfernung des pathologischen subkutanen Fettgewebes führt möglicherweise zu einem operationsbedürftigen Hautüberschuss, der ein störendes kosmetisches Ergebnis oder hygienische Probleme und Hauterkrankungen mit sich bringen kann. In diesem Beitrag werden konservative und operative Methoden der Hautstraffung im Rahmen der Lipödem-Therapie beschrieben.

Liposuktionen mit hohen Aspirationsvolumina kann in bestimmten Arealen relevante Hautüberschüsse begünstigen. Da relevanter Hautüberschuss zu Indurationen oder mechanischen Irritation führen kann, erfolgte hierzu eine separierte Untersuchung. Die vorliegende Arbeit diskutiert chirurgische Techniken und Strategien zur Reduktion dieses Begleitphänomens auf und ordnet mögliche operative Korrekturen in den allgemeinen Behandlungsalgorithmus ein.

Im Rahmen des chirurgischen Vorgehens ist die Einflussnahme auf das Resultat hinsichtlich Hautlaxizität begrenzt. Durch Anwendung der „*superficial liposuction technique*“ kann die Hautretraktion begünstigt werden. Hierbei wird mittels Positionierung vertikaler Aspirations-Tunnel unter Nutzung stumpfer Mehrlochkanülen von geringem Diameter in der oberflächlichen, unmittelbar der Cutis anhaftenden Fettschicht ein Vernarbungsreiz gesetzt [161-163]. Weiterhin können bereits im Rahmen der Liposuktion durch ein lymphbahnschonendes Vorgehen das Risiko für die Ausbildung eines Lymphödems im Falle einer notwendigen Straffungsoperation an den Oberschenkeln reduziert werden.

Postoperativ kann durch prolongiertes konsequentes Tragen der Kompressionsbekleidung der Straffungseffekt unterstützt werden [164]. Zudem können regelmäßige sportliche Betätigung, sowie ausgewogene Ernährung die Hautelastizität verbessern und sollten ebenfalls beachtet werden.

Weiterhin stellt der zeitliche Verlauf einen wesentlichen Parameter für die final verbleibenden Hautüberschüsse dar. Bei mehrzeitigem Vorgehen sollte – vor dem Hintergrund maximaler Hautretraktion – der Zeitraum zwischen den jeweiligen Eingriffen möglichst lang gewählt werden. Weiterhin sollte nach abgeschlossener chirurgischer Therapie des Lipödems ein ausreichender Zeitraum (6 – 12 Monate) zugewartet werden, bevor die Indikation zu einer Straffungsoperation gestellt wird.

Obwohl im untersuchten eigenen Patientenkollektiv mehrere Patientinnen verbleibende Hautüberschüsse nach mehrzeitiger Liposuktionstherapie beklagten, wünschten lediglich 2 Patienten (1,9 %) eine operative Korrektur [3]. Die Möglichkeit postoperativ verbleibender Hautüberschüsse sollte dennoch im präoperativen Aufklärungsgespräch gesondert thematisiert werden.

4.9 Therapiemanagement von *large-volume* Liposuktionen bei *Von-Willebrand-Syndrom*

Schmidt J, Kruppa P, Georgiou I, **Ghods M**. Large volume liposuction in lipedema patients with von Willebrand disease: A multidisciplinary algorithm for diagnosis and treatment. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021; 78(3):311-324.: doi: 10.3233/CH21-201063.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die lymphbahnschonende Liposuktion hat sich als zuverlässige Behandlungsoption für Lipödem-Patienten erwiesen. Da die Prävalenz der von Willebrand-Krankheit (VWD) bei 1 % liegt, sind Grundkenntnisse und angepasste chirurgische Verfahren zur Vermeidung von Blutungskomplikationen unerlässlich. Die derzeitige Behandlung von Lipödem-Patienten mit gleichzeitigem VWD ist nach wie vor eine Herausforderung, da es an einem standardisierten Ansatz im perioperativen Management für großvolumige Liposuktionen und VWD mangelt.

Methode: Es wurde eine selektive Literaturrecherche zu Liposuktionen und Eingriffen vergleichbaren perioperativen Risikos bei Patienten mit VWD durchgeführt und ein Algorithmus zur Diagnostik und Behandlung als Standard-Therapieschema für die großvolumige Liposuktion bei VWD entwickelt. Das erarbeitete standardisierten Verfahren wurde im Jahr 2019 an einer Spezialklinik für Lipödemchirurgie in Zusammenarbeit mit Hämostaseologen erprobt. Die Operationstechnik wurde angepasst um Blutungskomplikationen zu reduzieren und ein dezidiertes hämostaseologischer pharmazeutischer Behandlungsplan entwickelt. Nach präoperativer Durchführung einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik wurde eine perioperative Behandlung von Patienten mit VWD nach einem individuellen Behandlungsplan durchgeführt.

Ergebnisse: Ein multidisziplinärer Algorithmus für die Diagnose und Behandlung von großvolumigen Liposuktionen bei Patienten mit VWD wurde erfolgreich etabliert. Lipödem-Patienten mit gleichzeitigem VWD konnten erfolgreich unter stationären Bedingungen mit einer adäquaten postoperativen Nachsorge sowie einer hämatologischen Mitbehandlung operiert werden. Trotz der Durchführung einer großvolumigen Liposuktion traten keine Major-Komplikationen auf, insbesondere wurde keine behandlungsbedürftige Abnahme des zirkulierenden Hämoglobins (Hb) festgestellt.

Schlussfolgerung: Aufgrund der aktuellen Evidenz können allgemeingültige Empfehlungen für elektive großvolumige Liposuktionen mit Aspirationsvolumen < 5.000 ml bei Patienten mit VWD nur mit Einschränkungen gegeben werden. Bei der Durchführung des entwickelten Behandlungsalgorithmus konnte in ausgewählten Fällen gezeigt werden, dass auch

4.9 Therapiemanagement von large-volume Liposuktionen bei Von-Willebrand-Syndrom [54]

großvolumige Liposuktionen für VWD-Patienten sicher durchführbar sind. Eine speziell angepasste chirurgische Methode, die unter stationären Bedingungen in einer medizinischen Einrichtung mit Expertise in der Lipödemchirurgie durchgeführt wird, sowie eine enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Hämostaseologen sind für die großvolumige Liposuktion bei Lipödem-Patientinnen mit gleichzeitigem VWD empfehlenswert.

4.9 Therapiemanagement von large-volume Liposuktionen bei Von-Willebrand-Syndrom [55]

Unter der Prämisse, dass in der chirurgischen Therapie bei Lipödem *large volume liposuctions* mit Aspirationsvolumina von > 5.000 ml notwendig sind, ist das Risiko für therapiebedürftige Blutungen bei Patientinnen mit hämorrhagische Diathesen deutlich erhöht [2, 4]. Das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % die häufigste hereditäre Störung der Blutgerinnung und bedarf entsprechend gesonderter Aufmerksamkeit [165, 166].

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Erarbeitung eines systematischen Algorithmus zur präoperativen Diagnostik und perioperativen Anpassung des Therapieregimes für Megaliposuktionen bei Lipödempatientinnen mit VWS. Auf der Grundlage einer selektiven Literaturrecherche konnte ein allgemeingültiges Konzept erarbeitet werden und exemplarisch an zwei Patientinnen demonstriert werden. Entscheidend für ein erfolgreiches Ergebnis der Operation ist insbesondere die gezielte Blutungsanamnese zur frühzeitigen Detektion möglicher Koagulopathien [167-169].

Als Grundlage der medikamentösen perioperativen Therapie bei Vorliegen von VWS gelten:

- 1) Minirin (DDAVP, Desmopressin) [170]
- 2) Von-Willebrand-Faktor aus Humanplasma [171]
- 3) Cyclocapron (Tranexamsäure) [172].

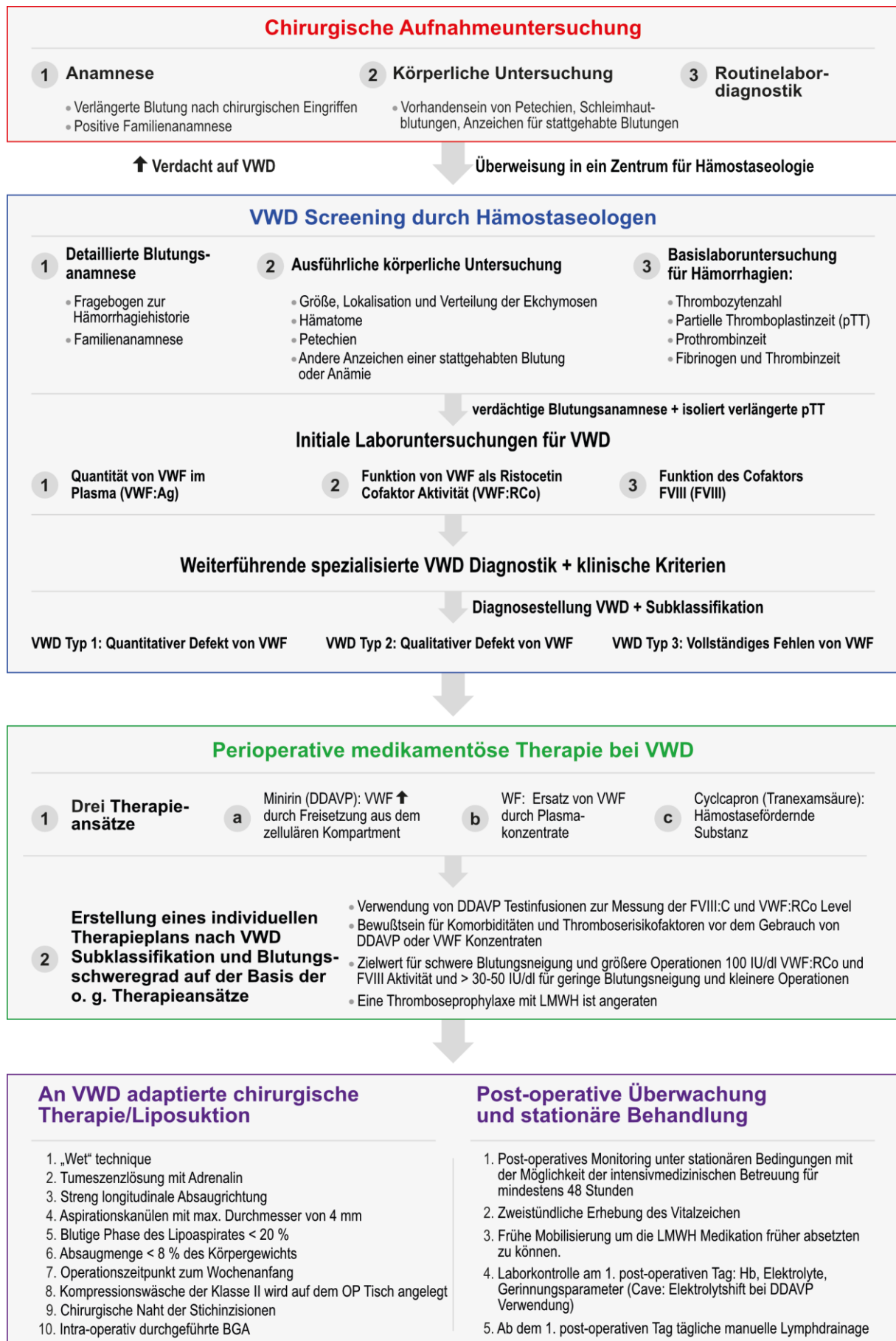
In Abhängigkeit vom Subtyp der Erkrankung und der klinischen Ausprägung ist die Erstellung eines individuellen Therapieregimes in enger Abstimmung mit der Hämostaseologie notwendig, der sich an den in Tab. X genannten Kriterien orientiert [171, 173].

Tabelle X. Medikamentöse Substitutionsempfehlungen bei Subtypen des VWS [174]

VWD Subtyp	Kleine chirurgische Eingriffe (Aspirationsvolumen < 5.000 ml)	Größere chirurgische Eingriffe (Aspirationsvolumen > 5.000 ml)
Typ 1	Minirin (DDAVP)	VWF Konzentrat
Typ 2 A/2M	Minirin (DDAVP)	VWF Konzentrat
Typ 2 B	VWF Konzentrat	VWF Konzentrat
Typ 2 N	Minirin (DDAVP)	VWF Konzentrat
Typ 3	VWF Konzentrat	VWF Konzentrat

Weiterhin wurden bezüglich des operativen Vorgehens, sowie der postoperativen Nachbehandlung differenziert Einflussfaktoren auf das Blutungsrisiko herausgearbeitet und allgemeingültige Handlungsempfehlungen ausgesprochen. Resultierend aus der erarbeiteten Evidenzlage zum perioperativen Management von Patienten mit VWS konnte folgendes Schema erarbeitet werden:

4.9 Therapiemanagement von large-volume Liposuktionen bei Von-Willebrand-Syndrom [56]



5 Diskussion

5.1 Algorithmus auf Grundlage der evidenzbasierten Therapie

Das Erkrankungsbild „Lipödem“ verbleibt weiterhin eine Herausforderung in Diagnostik und Behandlung für alle beteiligten Therapeuten. Trotz zunehmender medialer Aufmerksamkeit für das Lipödem wurde und eine dadurch deutlich gestiegene Awareness [15], besteht noch immer Unsicherheit im Umgang mit Betroffenen. Die seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Auftrag gegebene prospektive randomisierte Multi-Center Studie zum Vergleich der konservativen und operativen Therapie im Langzeitverlauf kann diesbezüglich als Meilenstein gesehen werden [175]. Obwohl valide Ergebnisse nicht vor 2025 zu erwarten sind, wird dies international die erste Studie dieser Art sein und Therapiealgorithmen, sowie den Umgang mit Betroffenen weltweit maßgeblich beeinflussen. Bis dahin gilt es die bestehende Evidenzlage zu Behandlungsmethoden regelmäßig zu überprüfen und im Patientenwohl Therapiealgorithmen möglichst unabhängig von politischen oder monetären Interessen zu definieren.

Da ein kausaler Therapieansatz für das Lipödem bislang nicht beschrieben wurde, stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Ein ganzheitlicher Ansatz unter Berücksichtigung sowohl physischer, als auch psychischer Begleiterscheinungen ist für eine optimale Behandlung unerlässlich. Das individuelle Therapiekonzept sollten dabei stets unter Einbindung der Patientin und in Abhängigkeit vom jeweiligen Leidensdruck festgelegt werden. Betroffene sollten zudem zu Akzeptanz der Erkrankung und einer möglichen Anpassung der Lebensführung ermutigt werden [6]. Um Frustration im konservativen Behandlungsablauf vorzubeugen sollte die primäre Fokussierung auf Linderung der Symptomatik und *nicht* auf Formkorrektur der betroffenen Extremitäten ebenfalls hervorgehoben werden [37].

Als Basis der konservativen Therapie gilt die KPE bestehend aus MLD, adäquater Kompressionstherapie mit maßgefertigter flachgestrickter Kompressionsbekleidung (Kompressionsklassen II-III), Physio- bzw. Bewegungstherapie und Hautpflege [50, 176-178]. Weitere klassische konservative Therapiekomponenten umfassen die psychosoziale Therapie, Ernährungsberatung und Gewichtsmanagement sowie Schulung zu Selbstmanagement [2].

Durch regelmäßige Anwendung der KPE kann sowohl eine Volumenreduktion der betroffenen Extremitäten von ca. 5 - 10 %, als auch signifikante Verringerungen der Spannungs- und Druckschmerzen und Hämatomneigung erzielen [26, 50, 176, 177, 179, 180]. Zudem kann bei fortgeschrittenen Befunden Sekundäreffekten, wie beispielsweise Hautläsionen vorgebeugt werden [5].

Die aufgezeigten Erfolge der KPE unter optimalen, stationären Bedingungen [50, 176, 177, 180] konnten bislang allerdings nicht für die ambulante Behandlung validiert werden. Aus Sicht des Autors ist die Empfehlung der KPE als „Goldstandard“ für die ambulante Versorgung betroffener Patientinnen aus der S1-Leitlinie daher nicht ausreichend evidenzgestützt. Vor diesem Hintergrund erscheint die These, dass eine Progredienz der Erkrankung durch konservative Therapiemaßnahmen verhindert werden kann ebenfalls diskutabel.

Ergänzend zu den beschriebenen vier Säulen der KPE kann additiv die apparative intermittierende Kompression (AIK) erwogen werden [176]. Obwohl eine dauerhafte Symptomreduktion durch AIK nicht nachgewiesen werden konnte, kann möglicherweise der Effekt der MLD über ein längeres Intervall aufrechterhalten werden, sodass die Frequenz der MLD verringert werden könnte [176]. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass lediglich geringe therapeutische Drücke bei der AIK für die Behandlung des Lipödems zur Anwendung kommen sollten, um einen Kollaps der oberflächlichen Lymphgefäße bzw. eine Schädigung dieser Bahnen zu verhindern.

Im Rahmen einer Patientenedukation sollte Betroffenen umfassendes Informationsmaterial über Art und die Chronizität des Leidens, sowie Möglichkeiten einer aktiven Krankheitsbeeinflussung vermittelt werden [10]. Zudem sollte Kontakt zu Selbsthilfegruppen hergestellt werden und eine Schulung zur KPE empfohlen werden [181].

Ein weiterer Aspekt der Therapie betrifft die Ernährungsanpassung und Gewichtskontrolle. Lipödem erhöht das Risiko für eine sekundäre Adipositas [10], welche wiederum einen negativen Einfluss auf Lipödem-assoziierte Symptome und die allgemeine Lebensqualität haben kann [28]. Trotz weithin postulierter „Diätresistenz“ des Lipödem-Fettgewebes [182], scheint eine Verbesserung der Symptomatik durch allgemeine Gewichtsreduktion aufzutreten [151]. Eine ernährungstherapeutische Begleitung der Patientinnen, sowie im Einzelfall eine leitliniengerechte Adipositas-therapie, ist daher ausdrücklich zu empfehlen.

Ernährungstherapeutische Konzepte der Lipödem-Therapie basieren hauptsächlich auf drei Säulen: 1) Reduktion der systemischen Inflammation, 2) Reduktion des Ödems und 3) Reduktion des Körpergewichtes [149, 183, 184]. Das derzeitige Evidenzniveau lässt allerdings keine Definition einer Lipödem-spezifischen Diät zu. Für anti-angiogenetische Nahrungsmittel, deren Nutzen für die Prävention von Tumorwachstum beschrieben wurde, wird auch beim Lipödem ein positiver Nutzen erwartet [152]. Diese werden zur Inhibition von FGF2 (*Fibroblast Growth Factor 2*, Regulierung der Gewebsfibrose), sowie Inhibition von VEGF (Regulierung der Inflammation) empfohlen [185]. Zur Reduktion der Ödemkomponente könnte eine salzarme Ernährung sinnvoll sein, um die Stimulation der proinflammatorischen IL-17 produzierenden CD4+ T-Helferzellen Th-17 zu inhibieren. Weiterhin könnte eine übermäßige Aufnahme langkettiger Fettsäuren zu übermäßiger Produktion von Lymphflüssigkeit führen

und sollte daher vermieden werden [185]. Nahrungsmittelsupplemente, wie Selen [149] und Wobenzym zur Reduktion des Ödems, Bioflavonoide als Antioxidanz oder medikamentöse Modulation des Immunsystems mit Cimetidin könnten einen positiven Nutzen haben. Zudem wird eine Ernährung auf der Basis von Nahrungsmitteln mit hohem Anteil an Antioxidanzien, sowie ausreichende Zufuhr von Vitaminen empfohlen. [153] Ohne evidenzbasierte Grundlage wurde zuletzt wiederholt die ketogene Ernährung als Therapieform diskutiert. In klinischen Studien konnte bislang keine signifikante Symptombesserung durch Ernährungsanpassung, sondern ausschließlich durch Gewichtsreduktion beschrieben werden [151].

Bei Beschwerdepersistenz nach mindestens 6 Monaten kontinuierlich erfolgter konservativer Therapiemaßnahmen, kann die Möglichkeit der operativen Therapie, der Liposuktion, erwogen werden. Nachdem diese Therapieoption Ende der 1990er Jahre erstmals für das Lipödem beschrieben wurde [186, 187], gab es in der Folge eine Vielzahl an Variationen im konkreten operativen Vorgehen und perioperativen Management.

Als relevanter Parameter in der Indikationsstellung ist die unabhängig vom Operateur validierte Diagnosesicherung zu werten. Die Abstimmung der verschiedenen behandelnden Fachdisziplinen bietet neben dem sicheren Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen eine optimale Verknüpfung der unterschiedlichen Therapiekomponenten und den Patientinnen somit eines verbessertes Outcome im Langzeitverlauf. Weiterhin können monetär motivierte Indikationsstellungen auf diese Weise reduziert werden. Dieses Vorgehen wurde in den zahlreichen Vortragsbeiträgen zu diesem Thema vom Autor wiederholt vorgestellt und hat sich mittlerweile im deutschsprachigen Raum als Standardvorgehen etabliert. Zur Reduktion perioperativer Komplikationen sollte die Indikation zudem ab einem Körpergewicht von > 120 kg oder einem BMI > 32 kg/m² kritisch geprüft werden und vor Liposuktion zunächst eine leitliniengerechte Adipositas-Therapie initiiert werden [2, 5, 115].

5.2 Standardverfahren für die lymphgefäßschonende Liposuktion

Die Mehrzahl der bislang beschriebenen Konzepte empfehlen ein mehrzeitiges Vorgehen für Lipödem-Patientinnen [129, 133, 136-141]. Obwohl sich die einzelnen Vorgehensweisen in Details unterscheiden, konnte als allgemeingültige Handlungsempfehlung herausgearbeitet werden, dass bei hohen Aspirationsvolumina auf eine zirkuläre Liposuktion während eines Eingriffs verzichtet werden sollte (Gefahr der Minderdurchblutung der Haut durch Schädigung des subdermalen Plexus). Die meisten beschriebenen Vorgehensweisen legen den Fokus der ersten Operation auf die Hauptbeschwerdezonen. Eine Reduktion der Symptomatik in diesen Arealen resultiert in einer relevanten Steigerung der Compliance für den weiteren Therapieablauf. Die Intervalle zwischen den Eingriffen werden sehr unterschiedlich angegeben und sind abhängig vom jeweiligen operativen Vorgehen und dem Gesamtaspiratvolumen. Als Empfehlung für die bei Lipödem notwendigen Megaliposuktionen

(> 3.000 ml) konnte ein Zeitraum von 6 – 12 Wochen zwischen den Operationen ausgesprochen werden.

In Abhängigkeit vom Gesamtaspiratvolumen kann der Eingriff grundsätzlich ambulant oder stationär erfolgen. Die bei Lipödem-Patientinnen erforderlichen Megaliposuktionen (> 3.000 ml Aspirat) sollten allerdings stets im Setting eines ausreichenden postoperativen Monitorings von > 12 h erfolgen. Faktisch ist damit die Empfehlung zur Durchführung unter stationären Bedingungen medizinisch indiziert.

Die Liposuktion kann grundsätzlich in TLA [83, 114, 128, 129, 136, 138, 140] oder in Allgemeinnarkose erfolgen [133, 142, 143]. Als wesentliche Vorteile der TLA werden das Fehlen der Risiken einer Allgemeinnarkose, das geringere Thromboserisiko, die Möglichkeit der aktiven Mitarbeit an der Lagerung und die unmittelbar postoperative Befundkontrolle für mögliche Feinkorrekturen betont [4, 145]. Der Benefit einer Allgemeinnarkose überwiegt den Risiken für die in der Regel relativ jungen und gesunden Lipödem-Patientinnen jedoch in einigen Aspekten. Insbesondere für großvolumige Liposuktionen konnte von der *American Society of Plastic Surgeons* eine größere Patientensicherheit für die Durchführung in Allgemeinanästhesie beschrieben werden [142]. Im Vergleich zur TLA mit additiver Analgosedierung kann so besonders das Aspirationsrisiko reduziert werden [143]. Zudem konnten Vorteile hinsichtlich der Operationszeiten bei Vorgehen in Allgemeinnarkose (ca. 2 Stunden [133]) gegenüber Vorgehen in TLA (Gesamtoperationszeit bis zu 5,5 Stunden [129]) beobachtet werden.

Bei der Liposuktion in „wet-technique“ wird zu Beginn des Eingriffs üblicherweise die klassische Tumescenz-Lösung nach Klein (bestehend aus isotonischer Trägerlösung, Vasokonstriktor, Lokalanästhetikum und Zusatz zur Alkalinisierung) eingebracht. Bei Allgemeinnarkose kann zur Reduktion kardiotoxischer und ZNS-toxischer Nebenwirkungen von Lidocain [146], sowie einer möglichen erhöhten Methämoglobinbildung von Prilocain [146] auf Zugabe eines Lokalanästhetikums verzichtet werden. Dieser Verzicht auf Lokalanästhetika in der Tumescenz-Lösung bei Megaliposuktionen in der Behandlung des Lipödems wird gestützt durch die von Hanke und Coleman 1999 postulierten Risikofaktoren für Komplikationen mit Todesfolge bei Liposuktionen [188]. Hierzu zählen unter anderem Gesamtaspirationsvolumina von > 5.000 ml Gesamtaspirat und die Kombination von Tumescenz-Anästhesie mit einer Allgemeinanästhesie. Für eine maximale Patientensicherheit ist der Verzicht auf ein Lokalanästhetikum bei Lipödem-Absaugungen daher empfehlenswert [4]. Ohne Lokalanästhetikum in der Tumescenz-Lösung wird zudem die Zugabe von Natriumbicarbonat überflüssig, welches das hierdurch bedingte saure Milieu abpuffern soll.

Die Infiltration der Tumescenz-Lösung kann entweder über multiple dünnen Einmalkanülen und ein Pumpensystem die Tumescenzlösung im Subkutangewebe erfolgen (meist bei

Vorgehen nach TLA) oder zusätzlich zur Hydrodissektion durch Drucksteigerung auch mechanisch mittels Infiltrationskanülen in den unterschiedlichen Fettgewebsschichten verteilt werden (bei Vorgehen unter Allgemeinnarkose). Die Einwirkzeit der Tumeszenz-Lösung sollte zur Steigerung der Diffusionsmenge nach intrazellulär und konsekutiv einfacherem Lösen der Fettzelle aus dem Verbund, sowie zur Reduktion von Blutungskomplikationen mindestens 30 min betragen [146].

Sowohl Vibrations-assistierte, als auch Wasserstrahl-assistierte Systeme sind für großvolumige Lipödem-Absaugungen empfohlen [83, 144]. Unterschiede in den postoperativen Komplikationsraten konnten bislang nicht gezeigt werden, wobei randomisierte Studien derzeit nicht vorliegen. Die Verwendung von stumpfen Mehrloch-Aspirationskanülen der Stärke 3–5 mm hat sich für beide Systeme etabliert [83, 139, 145]. In MRT-morphologischen und Kadaverstudien konnte gezeigt werden, dass das subkutane Fettgewebe durch eine Faszie in zwei Schichten separiert ist [189-191]. Unter Berücksichtigung dieser anatomischen Grundlagen ist die Verwendung von stumpfen 5 mm Aspirationskanülen für die tiefe, epifasziale Fettschicht, sowie einer stumpfen 4 mm Kanüle für die oberflächliche Fettschicht empfehlenswert [4]. Zusätzlich kann im letzten Schritt der Operation eine stumpfe 3 mm Kanüle für die unmittelbar der Cutis anhaftende Fettschicht zum Einsatz kommen [4]. Zur Schonung der Lymphbahnen sollte die Aspiration streng longitudinal erfolgen und auf ein „*criss-cross*“ verzichtet werden [139]. Um eine maximale Volumenreduktion zu erreichen, ist die Aspiration in verschiedenen Schichten elementar, wobei stets in der tiefen Schicht begonnen werden sollte [146].

5.3 Perioperatives Management

Obwohl das perioperative Management einen entscheidenden Einfluss auf das langfristige Ergebnis der chirurgischen Therapie haben kann, existieren bislang kaum Studien zu wesentlichen Parametern. Insbesondere das postoperative Prozedere hinsichtlich Ernährungsanpassung und Fortführung der konservativen Therapie, sowie Beginn der Mobilisation ist aus Autorensicht von herausragender Wichtigkeit und bedarf gesonderter Aufmerksamkeit.

Lipödem-Patientinnen, die sich für eine operative Therapie entscheiden, haben in der Regel einen langen Leidensweg mit zahlreichen Diätversuchen erfahren [1]. Eine Reduktion des Therapieerfolges auf simple Kalorienrestriktion verringert erfahrungsgemäß erheblich die Compliance für das mehrzeitige operative Vorgehen. Da eine Ernährungsanpassung allerdings vor dem Hintergrund eines postoperativ reduzierten körpereigenen Basalumsatzes bei verringerter absoluter Zellzahl unerlässlich ist, sollte diese Therapiesäule entsprechend differenziert mit der Patientin diskutiert werden. Bei postoperativ verbesserter Mobilität und niedrigerem Schmerzniveau hat es sich bewährt, den Patientinnen einen Versuch der

Ernährungsanpassung unmittelbar postoperativ zu empfehlen. Vor dem Hintergrund der positiven Effekte der eigentlichen Operation und eines möglichen additiven Wertes zusätzlicher Gewichtsreduktion durch Ernährungsanpassung kann das langfristige subjektive Outcome und die allgemeine Mobilität deutlich verbessert werden [4].

Weiterhin sollte die Erwartungshaltung der Patientinnen hinsichtlich einer möglichen Reduktion konservativer Therapiemaßnahmen ärztlich geleitet werden und ein individuell realistisch erreichbares Ziel festgelegt werden. In der Regel bedeutet dies zunächst für 6 Wochen postoperativ intensivierete MLD und konsequentes Tragen der Kompressionsbekleidung. Für den kurzfristigen Heilungsverlauf können auf diese Weise das Risiko für Serome und die Ausprägung von Schwellungen erheblich reduziert werden. Zudem können langfristig lokale Verhärtungen oder Vernarbungen möglicherweise gelöst und die Hautschrumpfung unterstützt werden [4, 192]. Erst mit Ablauf von 6 Wochen sollte, in Abhängigkeit der individuellen Symptomatik, ein Versuch zur Reduktion der KPE erfolgen.

Zur Reduktion schmerzhafter Hämatome und Schwellungen können zudem lokal topisch wirksame Externa, wie z.B. Heparin-Salbe appliziert werden.

Eine möglichst schnelle Regeneration nach Megaliposuktion ist ebenfalls vom Zeitpunkt der Mobilisation abhängig. Durch frühzeitige Aktivierung der Muskelpumpe kann die lymphatische Last im Gewebe reduziert werden und Hämatome und Schwellungen schneller resorbiert und Schmerzen verringert werden. Außerdem kann das Risiko für eine Thrombose gesenkt werden. Daher ist die Mobilisierung der Patientin noch am Operationstag empfehlenswert und sollte schmerzadaptiert zügig gesteigert werden.

5.4 Langzeitergebnisse

Der Therapieerfolg der operativen Behandlung des Lipödems durch Entfernung des pathologischen Fettgewebes in den betroffenen Arealen konnte in mehreren Anwendungsbeobachtungen signifikante Verbesserungen Lipödem-assoziiierter Beschwerden und eine Verringerung im Bedarf an KPE aufzeigen [8, 84, 114, 128, 129, 131, 133]. Die Evidenz dieses Therapieverfahrens ist jedoch auf Grund des Mangels hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien schlecht. Zudem wird die eingeschränkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeiten durch heterogene chirurgische Vorgehensweisen, unterschiedliche Messparameter und Evaluationsmethoden beklagt [193].

Für das Leitsymptom „Spontanschmerz“ in den betroffenen Arealen konnte eine signifikante postoperative Reduktion beschrieben werden. Hierfür wurde das Schmerzniveau überwiegend mittels 10-Punkte-VAS-Score evaluiert: Wollina und Heinig [84] (präoperativ VAS $7,8 \pm 2,1$ auf postoperativ $2,2 \pm 1,3$), Dadras et al. [133] (präoperativ VAS $7,2 \pm 1,5$ auf postoperativ $4,2 \pm 2,1$), Rapprich et al. [114] (präoperativ VAS $7,2 \pm 2,2$ auf postoperativ $2,1 \pm 2,1$) und Kruppa et al [3] (präoperativ VAS $7,4 \pm 2,3$ auf postoperativ $3,4 \pm 2,6$). Das Signifikanzniveau

lag jeweils bei $p < 0,001$. Unter Anwendung einer Schmerzskala 0-5 konnten auch bei Schmeller et al. [128] (präoperative Schmerzskala $1,88 \pm 1,33$ auf postoperativ $0,37 \pm 0,61$) und Baumgartner et al. [129] (präoperative Schmerzskala $1,88 \pm 1,33$ auf postoperativ $0,37 \pm 0,57$) eine signifikante Verringerung der Spontanschmerzen beobachtet werden ($p < 0,05$). Weiterhin konnte postoperativ eine Verringerung der Druckempfindlichkeit bei Lipödem-Patientinnen aufgezeigt werden. Unter Anwendung des 10-Punkte-VAS-Score bei Rapprich et al. [114] (präoperativ VAS 6,4 auf postoperativ 1,9) Dadras et al. [133] (präoperativ VAS $7,38 \pm 1,79$ auf postoperativ $4,42 \pm 2,08$) und Kruppa et al [3] (präoperativ VAS $7,5 \pm 2,5$ auf postoperativ $3,7 \pm 2,8$) signifikante Reduktionen beobachtet werden ($p < 0,001$). Unter Anwendung der Schmerzskala 0-5 konnten auch bei Schmeller et al. [128] (präoperative Schmerzskala $2,91 \pm 1,06$ auf postoperativ $0,91 \pm 0,92$) und Baumgartner et al. [129] (präoperative Schmerzskala $2,88 \pm 1,01$ auf postoperativ $0,94 \pm 0,95$) eine signifikante Verringerung der Spontanschmerzen beobachtet werden ($p < 0,05$). Die eigenen Ergebnisse zeigen trotz teilweiser erheblicher methodischer Unterschiede im perioperativen Vorgehen anderer Autoren eine vergleichbare Schmerzreduktion.

Bezüglich der Beschwerdesymptomatik hinsichtlich Neigung zu Blutergüssen konnte in mehreren Arbeiten eine Verbesserung durch die Operation aufgezeigt werden. Hierbei kam die 10-Punkte-VAS-Score Evaluation zur Anwendung: Dadras et al. [133] (präoperativ VAS $6,96 \pm 1,58$ auf postoperativ $4,64 \pm 1,83$), Rapprich et al. [114] (präoperativ VAS 7,9 auf postoperativ 4,2) und Kruppa et al [3] (präoperativ VAS $7,1 \pm 2,6$ auf postoperativ $3,9 \pm 3,0$) (jeweils $p < 0,001$). Unter Anwendung einer Skala 0-5 konnten auch bei Schmeller et al. [128] (präoperativ $3,01 \pm 1,03$ auf postoperativ $1,26 \pm 1,11$) und Baumgartner et al. [129] (präoperativ $2,91 \pm 1,10$ auf postoperativ $1,46 \pm 1,17$) ähnliche Ergebnisse demonstriert werden ($p < 0,05$). Wollina und Heinig beschrieben einen Rückgang der Beschwerden für Blutergüsse nach leichtem Trauma bei 20,9 % und vollständig oder fast vollständig bei 29,1 % der Patienten ($p < 0,5$). Trotz der unterschiedlichen Abbildung indizieren alle beschriebenen Studien ähnliche Ergebnisse.

Ein weiterer subjektiver Parameter zur Überprüfung der Symptomatik stellt die (erkrankungsbezogene) Beeinträchtigung der Lebensqualität (QoL) dar. Ein standardisierter Erhebungsbogen für Lipödem-Patientinnen konnte bislang nicht etabliert werden. In den bislang publizierten Beobachtungsstudien wurde die QoL als monovariablen Einordnung auf einer Ordinalskala erhoben. Bei Anwendung der 10-Punkte-Skala (Dadras et al. [133] präoperativ $8,38 \pm 1,06$ auf postoperativ $5,16 \pm 1,60$, Rapprich et al. [114] präoperativ $8,7 \pm 1,7$ auf postoperativ $3,6 \pm 2,5$) konnte die mittlere Beeinträchtigung jeweils signifikant gesenkt werden ($p < 0,001$). Auch unter Nutzung der Ordinalskala 0-5 konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden: Schmeller et al. [128] konnten eine mittlere Reduktion von präoperativ $3,36 \pm 0,86$ auf postoperativ $0,76 \pm 0,91$ und Baumgartner et al. [129] von präoperativ

3,35 ± 0,84 auf postoperativ 0,94 ± 1,00 beobachten, was eine signifikante Verbesserung darstellte ($p < 0,001$).

In Bezug auf die Bewegungsfähigkeit nach Operation konnte für Patientinnen mit einer präoperativ eingeschränkten Mobilität eine signifikante Verbesserung demonstriert werden. Nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 24 Monaten zeigten Wollina und Heinig für 100 % des untersuchten Kollektivs eine Verbesserung [84]. Schmeller et al. berichtet nach einem medianen Follow-Up Zeitraum von 35 Monaten über eine signifikante Verringerung des mittleren Scores der Bewegungseinschränkung im Vergleich zum Ausgangswert (Effektstärke 1,58, $p < 0,001$) [128]. Die Ergebnisse zeigten sich im Langzeitverlauf nach 90 Monaten bei Baumgartner et al. stabil (Effektstärke 1,51, $p < 0,001$) [129]. Valide Daten zu postoperativen Veränderungen der Mobilität aus eigenen Daten sind nicht publiziert, allerdings stützt der klinische Erfahrungsschatz die indizierte Verbesserung.

Als objektives Kriterium zur Evaluation der Liposuktion bei Lipödem konnten Umfangs- bzw. Volumenreduktionen der betroffenen Extremitäten nachgewiesen werden. Nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 24 Monaten zeigten Wollina und Heinig eine mediane Abnahme des Oberschenkelumfangs von 6 ± 1,6 cm [84]. Schmeller et al. beobachteten nach einem medianen Follow-Up von 35 Monaten eine Reduktion von 8 cm (Spannweite 1 – 23 cm) an den Oberschenkeln [128], während Rapprich et al. 6 Monate nach erfolgter Operation in der 3D-Volumetrie eine mittlere Reduktion des Beinvolumens von 18,0 ± 3,8 Liter bis 16,8 ± 3,5 Liter nachwiesen [114]. In den eigenen Arbeiten konnte nach einem medianen Nachuntersuchungszeitraum von 20 Monaten eine signifikante Reduktion der Konfektionsgröße der Kompressionsbekleidung demonstriert werden [3].

Ein weiteres objektives Kriterium zur Outcome-Bewertung nach Liposuktion stellt die Notwendigkeit für die Anwendung konservativer Therapie dar. Sowohl das Tragen von Kompressionsbekleidung, als auch regelmäßige MLD stellen eine Einschränkung des normalen Alltagsablaufes dar. Die Reduktion dieser beiden Therapieformen stellt daher ein Ziel von Behandler und Patient dar und kann über Scores für konservative Therapie objektiv abgebildet werden. Der häufig genutzte KPE-Score beschreibt dabei die Summe der Stunden, an denen Kompressionsbekleidung pro Tag getragen wird (z.B. 8 h/Tag) und die die Anzahl der Anwendungen von MLD pro Monat (z.B. 10x MLD/Monat, ergibt in Summe einen KPE-Score von 8 + 10 = 18). Dadrás et al. [133] berichteten über eine Reduktion des KPE-Scores von 20,48 ± 4,13 bei der präoperativen Beurteilung auf 13,9 ± 7,32 postoperativ und Kruppa et al. [3] über eine Reduktion von 17,97 ± 8,24 präoperativ auf 10,05 ± 8,38 postoperativ ($p < 0,001$). In den Arbeiten von Schmeller et al. und Baumgartner et al. konnten ohne Nutzung eines Score-Systems ebenfalls Verringerung in der KPE aufgezeigt werden. In vielen Fällen konnte eine Reduktion erreicht werden, in einigen Fällen war postoperativ gar keine KPE mehr

notwendig: Dadras et al. [133] 14,3 %, Schmeller et al. [128] 22,4 %, Kruppa et al. [3] 25,5 %, Baumgartner et al. [129] 30,0 % und Witte et al. [131] 55,0 %.

Trotz der in den angeführten Beobachtungsstudien indizierten Beschwerdelinderungen durch die Operation ist aktuell keine abschließende Bewertung bezüglich der klinischen Wirksamkeit der Liposuktion zur Behandlung des Lipödems möglich. Alle bislang publizierten Arbeiten sind unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, deren Ergebnisse im Wesentlichen auf der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten beruhen. Die zugrundeliegenden Daten wurden zudem mit Hilfe nicht-standardisierter Fragebögen und VAS-Tools erhoben, die für die Beurteilung von Lipödem-Beschwerden bislang nicht validiert wurden. Somit besteht durch nicht-randomisierte Studiendesigns ein hohes Potential für eine systematische Verzerrung und somit eine große Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der berichteten Ergebnisse.

Neben der Validierung der OP-Methode im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie, sollten in Folgestudien daher standardisierte Messinstrumente zur Bewertung von Lipödem-assoziierten Symptomen definiert und validiert werden.

5.5 Einfluss Kovariablen

Die operative Fettgewebsentfernung zur Symptomreduktion bei Lipödem wurde erstmals Ende der 1990er Jahre beschrieben [186, 187]. Mit Aspirationsvolumina von ca. 1.000 – 2.000 ml konnte die Liposuktion als sichere und effektive Therapieoption etabliert werden [114, 137, 139]. In der Folge wurde zunehmend der Einfluss des Aspirationsvolumens auf das Outcome diskutiert. Hierbei wurde das Volumen jeweils auf die einzelne Operation bzw. das Gesamtvolumen bei mehrzeitiger Therapie bezogen. In der stetigen Abwägung zwischen ausreichender Reduktion des pathologischen Fettgewebes für einen langfristigen Therapieerfolg und erhöhten Komplikationsraten mit steigendem Aspiratvolumen, konnte trotz ausstehenden empirisch belegbaren Handlungsempfehlung ein Trend zu großvolumigen Liposuktionen beobachtet werden [3]. Diese sogenannten Megaliposuktionen, bzw. "*large-volume liposuctions*" werden definiert als 4 Liter reines Fettaspirat oder 5 Liter Gesamtaspirat [142]. Die Notwendigkeit für Megaliposuktionen im Rahmen des Therapiekonzeptes bei Lipödem-Patientinnen beruht hierbei auf der Hypothese, dass ohne adäquate Lipodekompression keine ausreichende nachhaltige Symptomlinderung zu erreichen ist [4]. Die Analysen aus den im eigenen Kollektiv durchgeführten Megaliposuktionen (106 Patientinnen und 298 Liposuktionen) konnten keinen Aspirationsvolumen-abhängigen Cut-Off Wert für eine erfolgreiche Therapie definieren. Zukünftige prospektive Anwendungsbeobachtungen mit großen Patientenkollektiven sollten daher den Fokus auf die Eingrenzung eines Richtwertes für ein optimales Aspirationsvolumen (z.B. adaptiert an BMI) legen, um die Patientenversorgung vermehrt zu standardisieren.

Das eigene chirurgische Vorgehen orientiert sich für das postoperative Ergebnis maßgeblich nicht am Gesamtaspirationsvolumen, sondern an den klinischen Parametern (1) Blutbeimengung im Aspirat < 20 % und (2) Pinch-Test (Abheben von Hautfalten im betroffenen Areal) postoperativ < 2 cm (Abb. 7). Die klinische Anwendung des Pinch-Tests konnte für das untersuchte Kollektiv – unabhängig vom Gesamtaspirationsvolumen – signifikante Verbesserungen von Lipödem-assoziierten Beschwerden erreichen. Vor diesem Hintergrund könnte die Bestimmung des optimalen Aspirationsvolumens möglicherweise vom Ausmaß Lipödem-typischer Gewebeveränderungen (Fibrosegrad, Ödemausprägung, Hypertrophie/Hyperplasie Adipozyten ...) abhängig sein.

Sogar bei Patientinnen mit fortgeschrittener Fibrose des Unterhautgewebes konnte für alle Stadien des Lipödems eine signifikante Verbesserung durch die operative Therapie aufgezeigt werden. Allerdings war die Verbesserung der Symptomatik höher bei Patientinnen im Stadium I und II der Erkrankung im Vergleich zu Patientinnen mit Stadium III. Deshalb sollte eine frühzeitige operative Therapie vor irreversiblen strukturellem Umbau des Gewebes im Stadium III erwogen werden.

Eine weitere Kovariable mit signifikantem Einfluss auf das postoperative Outcome war der BMI, wobei für Frauen mit niedrigerem präoperativen BMI bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. An dieser Stelle muss jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass der BMI als Instrument zur Diagnostik oder Indikationsstellung zur operativen Therapie nur von eingeschränktem Wert ist, da sowohl ein fibrotischer Umbau, als auch ein begleitendes Lymphödem diesen Wert erheblich verfälschen können. Insbesondere bei vorliegendem Lymphödem sollte daher auch bei erhöhtem BMI eine Liposuktion erwogen werden [194, 195].

Der Erfolg der operativen Therapie war weiterhin abhängig vom präoperativen Alter der Patientinnen, wobei Patientinnen unter 41 Jahren stärker von der Liposuktion profitieren konnten. Einschränkend muss hierzu ergänzt werden, dass insbesondere für die subjektive Verbesserung der Symptomatik der sogenannte „Referenz-Bias“ von Bedeutung sein könnte: jüngere Patientinnen vergleichen den eigenen Gesundheitszustand bzw. die Einschränkungen durch eine Erkrankung zu einer tendenziell gesünderen (weil jüngeren) Referenzgruppe. Ältere Patientinnen vergleichen die eigene Situation hingegen möglicherweise zu einer älteren und damit vermeintlich kränkeren Referenzgruppe [196, 197]. Im Kontrast dazu konnte allerdings auch eine stärkere Verbesserung in der objektiveren Bewertung des Operationsergebnisses, des Bedarfs an konservativer Therapie, für die jüngeren Patientinnen validiert werden.

Die allgemeine psychische Gesundheit und die Symptomatik des Lipödems scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen [89]. Die eigenen Arbeiten konnten aufzeigen, dass eine eingeschränkte psychische Gesundheit in Form der Erkrankungen „Depression“ und

„Schlafstörungen“ einen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Outcome-Parameter nach Operation hatten. Bemerkenswert war die Tatsache, dass bei Patientinnen mit rezidivierenden depressiven Episoden das objektiv messbare Ergebnis (Reduktion des KPE-Scores) nicht beeinflusst wurde, wohingegen ein negativer Einfluss auf die subjektive Bewertung Lipödem-assoziiierter Symptome beobachtet werden konnte. Dies unterstreicht die Bedeutung einer psychologischen Mitbehandlung im Rahmen des Gesamttherapiekonzeptes für Lipödem Patientinnen.

5.6 Einfluss Liposuktion auf assoziierte Begleiterkrankungen

Mit fortgeschrittenem Stadium scheinen Anzahl und Ausprägung assoziierter Komorbiditäten zuzunehmen. Durch den chronisch progredienten Verlauf der Erkrankung kommt es zudem zu einer fortschreitenden Gewebsfibrose und somit zur Aggravation im Lokalbefund [5]. Daher ist die möglichst frühzeitige Diagnostik von entscheidender Bedeutung für eine optimale Langzeittherapie.

Von den vielfältigen beschriebenen Komorbiditäten bei Lipödem ist besonders die außergewöhnlich hohe Prävalenz der Adipositas auffällig und im Kontext der Diskussion um Kausalität kritisch reflektiert worden [10, 28, 84, 151]. In Anbetracht mangelnder Primärdaten ist bislang unklar, ob eine Progredienz des Lipödems zu einer Steigerung des BMI führt, oder ob die Kausalität umgekehrt besteht [115]. Unabhängig vom BMI bei Diagnosestellung ist dennoch eine frühzeitige ernährungstherapeutische Mitbehandlung sinnvoll, um eine Progredienz mit fortschreitender Grunderkrankung hin zur morbid Adipositas zu vermeiden [5]. Ob das pathologische Lipödem-Fettgewebe tatsächlich „diätresistent“ ist, kann auf Grundlage der aktuellen Studienlage nicht abschließend beurteilt werden [46]. Bei bereits bestehender Adipositas sollte - unabhängig von der Therapie des Lipödems - eine leitliniengerechte Therapie durch die entsprechenden Fachdisziplinen obligat sein und zudem regulär vor Erwägen einer operativen Intervention nachgewiesen werden [5].

Auch die eigenen Erhebungen zeigten einen deutlich erhöhten BMI im Vergleich zur Normalbevölkerung, obwohl typische Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms unterrepräsentiert waren. Bei einem medianen BMI von 31,6 kg/m² und einem Anteil an Betroffenen mit bestehendem Diabetes mellitus von lediglich 4,7 % im untersuchten Kollektiv unterscheidet sich die Prävalenz deutlich von repräsentativen Vergleichskollektiven: hierbei werden Prävalenzen von 12 – 25 % angegeben [158, 159]. Die eigenen Ergebnisse waren dabei kongruent zu Daten aus ähnlichen Kollektiven [10, 67]. Mit Blick auf die Grundlagenforschung hinsichtlich der Pathophysiologie sind daher Veränderungen der Insulin-Response des Lipödem-Fettgewebes möglicher Ansatzpunkt.

Bei adipösen weiblichen Vergleichspopulationen ohne Lipödem wiesen zudem über 33,5 % erhöhte Level an Triglyceriden auf [156, 157]. In Anbetracht des medianen BMI von 31,6 kg/m²

im untersuchten Kollektiv eigener Arbeiten war der Anteil an Betroffenen mit der Komorbidität Hyperlipidämie vergleichsweise gering (6,6 %) [1]. Auch diese Beobachtung konnte von unabhängigen Arbeitsgruppen beschrieben werden [10]. Ob das gynoides Fettverteilungsmuster oder die biochemischen Eigenschaften des Lipödem-Fettgewebes tatsächlich einen protektiven Wert hinsichtlich der Insulin-Response und des kardiovaskulären Risikos besitzen [10], könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Die von der eigenen Arbeitsgruppe beschriebene Prävalenz an Lipödem-Patientinnen mit Depressionen (25,5 %) [1] deckt sich mit den Angaben der bislang publizierten Literatur [8, 15, 22, 46, 198]. Im Vergleich zur 12-Monats-Prävalenz von gesunden, weiblichen Referenzpopulationen der Normalbevölkerung (6,6 % - 10,2 % [199-202]) war die Prävalenz bei Lipödem-Patientinnen deutlich erhöht. Inwieweit psychische Erkrankungen als Folgeerscheinungen [5] des Lipödem-Syndroms zu werten sind, oder ob konträr ein kausaler Zusammenhang besteht [89], kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Solange dies nicht abschließend geklärt ist, sollte im Zweifelsfall eine psychiatrische Mitbeurteilung empfohlen werden [5]. Die Kausalität der erhöhten Prävalenz an depressiver Symptomatik bei Lipödem in einer bestehenden Adipositas zu definieren ist aus Sicht des Autors unter Berücksichtigung des möglichen *help-seeking bias* einer Vielzahl entsprechender Publikationen [203] ebenfalls diskutabel. Entgegen derartiger Thesen konnte eine Querschnittstudie mit repräsentativer Kohorte hingegen explizit keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und psychischen Erkrankungen nachweisen [204].

Der zuletzt zunehmend diskutierte Link zwischen dem Lipödem und Hypothyreose [8, 20, 46] konnte am eigenen Kollektiv ebenfalls validiert werden [1]. Die aufgezeigte Prävalenz von 31 % war dabei deutlich höher als bei repräsentativen Vergleichspopulationen (0,5 – 2 %) [205]. Inwieweit hierbei ein kausaler Zusammenhang besteht, oder ob die Hypothyreose lediglich Begleitphänomen der Adipositas sein könnte [206] verbleibt weiterhin unklar. Da jedoch trotz erfolgreicher operativer Therapie und signifikanter Reduktion des BMI keine relevante Änderung der notwendigen L-Thyroxin Dosis beobachtet werden konnte, ist eine hormonelle Dysregulation im Rahmen des Lipödems anzunehmen [1].

Bezüglich der beobachteten erhöhten Prävalenz von Migräne (22,6 %) bei Lipödem-Patientinnen beim Vergleich zur weiblichen deutschen Normalpopulation (15,6 %) [207] sind bislang keine fundierten Hypothesen zu pathophysiologischen Ursachen beschrieben worden. Eine Symptombesserung allerdings nicht nur in den eigenen Arbeiten demonstriert werden [8]. Inwieweit die Symptomverbesserung durch eine postoperative Reduktion des BMI bedingt sein könnte [208] oder ob systemische Regulationsmechanismen bedeutsamer sind, kann auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

Angesichts der Diversität der aufgezeigten assoziierten Komorbiditäten kann der Symptom-Komplex bei Lipödem sehr vielfältig ausfallen. Im Hinblick auf die noch uneinheitliche Nomenklatur schlägt der Autoren daher den Begriff "Lipödem-Syndrom" vor. Dieser Begriff verdeutlicht die Notwendigkeit eines multimodalen Therapiekonzeptes für eine umfassende und ganzheitliche Behandlung der Erkrankung.

5.7 Komplikationen

Neben den positiven Resultaten der Liposuktion kann es, wie bei jedem chirurgischen Eingriff, zu Komplikationen kommen. Vor dem Hintergrund der großen perioperativen Volumenverschiebungen wurde zuletzt vermehrt die ambulante Durchführbarkeit des Eingriffs diskutiert. Die wenigen vorliegenden Anwendungsbeobachtungen beschreiben allerdings – bei heterogenem Patientenkontext und unterschiedlichen Operationstechniken – allesamt eine geringe Komplikationsrate (Tab. 4, Kapitel 3.5). Dies deckt sich mit den Angaben vergleichbarer Kollektive, bei denen ästhetische Megaliposuktionen durchgeführt wurden.

Die folgenden Aspekte wurden jedoch in den betreffenden Arbeiten nur unzureichend adressiert oder diskutiert. Im Hinblick auf die ambulante Durchführbarkeit ist aus Autorensicht zunächst eine konservative herangehendweise mit ausreichender postoperativer stationärer Überwachung empfehlenswert, bevor Daten aus repräsentativen Kollektiven vorliegen.

Großvolumige Liposuktionen mit Exposition von großen Arealen des Körpers und kalter Raumtemperatur steigern das Risiko für eine Hypothermie (Körperkerntemperatur < 35 C) [209]. Mit sinkender Körperkerntemperatur steigt das Risiko für Herzrhythmusstörungen, Koagulopathien oder Elektrolytdysbalancen. Zur Thermoregulation sollte entsprechend auf lange OP-Zeiten und intravenöse Gabe verzichtet werden und intraoperativ verabreichte Substanzen und die Raumtemperatur angewärmt werden. Zudem ist eine kontinuierliche Temperaturmessung empfehlenswert, um eine Hypothermie rechtzeitig zu erkennen [4].

Als weitere relevante Komplikation bei Megaliposuktionen gilt ein transfusionsbedürftiger Blutverlust. Im Rahmen prospektiver Anwendungsbeobachtungen bei ästhetischen Liposuktionen wurden bei Aspirationsmengen von bis zu 4.372 ml die Blutverluste auf ca. 10 – 15 ml pro 1000 ml Aspirat objektiviert [210, 211]. Ebenso konnten bei ästhetischen Megaliposuktionen und Aspirationsvolumina > 10.000 ml bislang keine kreislaufrelevanten Hb-Abfälle beobachtet werden [212-214]. Die angeführten eigenen Arbeiten konnten diese Untersuchungen auch für Lipödem-Patientinnen belegen [3, 133].

Zu Elektrolytverschiebungen im Rahmen von Megaliposuktionen liegen derzeit keine belegbaren Daten für Lipödempatientinnen vor. Derartige Laborwertveränderungen konnten für Aspirationsvolumina > 5.000 ml zwar beschrieben werden [215], jedoch auch bei Aspirationsmengen über 8.000 ml keine klinisch manifesten Symptome zu verursachen [213]. Routine Laborwertkontrollen am ersten postoperativen Tag sollten jedoch ebenso zum

Standardvorgehen gehören, wie verlängertes Monitoring im Aufwachraum für Risikopatienten [4].

Hämodynamisch relevante Flüssigkeitsverschiebungen im Rahmen von Megaliposuktionen sind insbesondere für Lipödempatientinnen eine bislang unzureichend untersuchte Komplikation. Eine suffiziente perioperative Kontrolle ist dabei kompliziert, da die Resorptionsraten von eingebrachter Tumescenz-Lösung, sowie der intraoperative Blutverlust variieren können. Volumen-overload kann ein Lungenödem bedingen und vermehrter interstitieller „shift“ zu symptomatischer Hypotension [216]. Neben Routine-Monitoring über die Urinproduktion und den Verlauf der Vitalparameter [217] hat sich als Schätzformel für den intravenösen Volumenbedarf die Formel von Rohrich et al. [218] etabliert [4]:

$$\frac{\text{Volumen Tumescenzflüssigkeit} + \text{i. v. Volumenbedarf}}{\text{Aspirationsvolumen}} = 1,2$$

Im Zuge der Etablierung der „*wet-technique*“ bei der Durchführung von Liposuktionen, ist eine irreversible Schädigung der Lymphgefäße unwahrscheinlich [219-221] und verbleibt bei streng longitudinaler Absaugung unter Verzicht auf „*criss-cross*“ als Ausnahme. In kritischen Arealen für etwaige Lymphgefäßverletzungen, wie die inguinalen Lymphknoten sowie der „lymphatische Flaschenhals“ an der ventro-medialen Seite des Knies sollte allerdings unter besonderer Vorsicht operiert werden [220].

5.8 Gewebereduktionplastiken nach Liposuktion bei Lipödem

Hautüberschuss nach Liposuktion stellt per definitionem keine Komplikation dar, kann aber als störendes kosmetisches Ergebnis verbleiben oder hygienische Probleme und Hauterkrankungen begünstigen. Ursächlich für verbleibende Hautüberschüsse kann zum einen die Menge des entfernten Fettgewebes oder eine unvollständige Hautretraktion sein. Das Ausmaß beider Aspekte kann bei der Planung des chirurgischen Therapiekonzeptes meist nicht ausreichend sicher abgeschätzt werden. Aus medizinisch-rechtlichen Gründen sollten operationsbedürftige Hautüberschüsse daher in der schriftlichen Einwilligungserklärung zur Liposuktion erwähnt werden.

Im Rahmen der Liposuktion kann diese Problematik nur eingeschränkt beeinflusst werden. Zur Unterstützung der Hautretraktion und Gewebestraffung kann die „*superficial liposuction technique*“ zur Anwendung kommen: hierbei wird mittels Positionierung vertikaler Aspirations-Tunnel unter Nutzung stumpfer Mehrlochkanülen von geringem Diameter in der oberflächlichen, unmittelbar der Cutis anhaftenden Fettschicht ein Vernarbungsreiz gesetzt, der die Hautretraktion begünstigt [161-163]. Durch dieses Vorgehen kann ein effektiver Stimulus für einen Hautstraffungseffekt gesetzt werden.

Erheblichen Einfluss auf das Ausmaß des verbleibenden Hautüberschusses kann zudem der Zeitraum zwischen den einzelnen Liposuktionen bzw. nach Abschluss der chirurgischen

Therapie haben. Umso länger die Spanne zwischen den einzelnen Eingriffen gewählt wird, desto effektiver kann die Hautretraktion sein. Zudem sollte nach Abschluss der chirurgischen Therapie ausreichend lange gewartet werden, bevor eine Straffungsoperation indiziert wird. Obwohl Straffungsoperationen nicht als regulärer Teil des chirurgischen Therapiekonzeptes bei Lipödem gelten sollten und tatsächlich selten notwendig sind, muss den Patientinnen bereits vor Beginn der mehrzeitigen Therapie das Risiko von verbleibenden Hautüberschüssen aufgezeigt werden. Unter Betonung des maßgeblichen Einflusses der individuellen Konstitution und der zeitlichen Komponente sollten in diesem Rahmen ebenfalls Möglichkeiten zur operativen Korrektur aufgezeigt werden [192].

Inwieweit die Anzahl der Patientinnen mit operationspflichtigen Hautüberschüssen in Zukunft steigen wird, kann nur schwer kalkuliert werden. In Anbetracht der zunehmenden Gesamtzahl operativer Eingriffe bei Lipödem und zunehmender Aspirationsvolumina (siehe Abschnitt 3.3) könnte diese Anzahl möglicherweise erheblich steigen. Umso relevanter ist die Adressierung dieser Thematik im Rahmen des initialen chirurgischen Aufklärungsgesprächs.

5.9 Megaliposuktionen bei Patientinnen mit von-Willebrand-Syndrom

Die Liposuktion bei Lipödem stellt einen elektiven Eingriff dar. Daher besteht eine besondere Notwendigkeit zur Minimierung des perioperativen Risikos. In der klinischen Routine ergaben sich gelegentlich Fälle mit außergewöhnlich schweren Hämatomen nach Liposuktion ohne anamnestisch vorbekannte Koagulopathien. Ähnliche Auffälligkeiten wurden für diverse Operationen aus dem Bereich der plastischen Chirurgie beschrieben [169]. Zur Vermeidung derartiger Komplikationen bei Lipödem Patientinnen wurde ein besonderer Fokus auf die Blutungsanamnese gelegt. Auf Grund der hohen Prävalenz von 1 % des VWD in der Normalbevölkerung [165, 166] und der vielfach komplizierten Detektion dieser Erkrankung in der laborchemischen Basisdiagnostik [222] besteht ein Bedarf an chirurgischen Strategien zur Risikominimierung im perioperativen Management bei der Durchführung von Megaliposuktionen. Klinische Leitlinien der Hämostaseologie zum perioperativen Management von Patienten mit VWD sind komplex. Zudem mangelt es an klinischen Erfahrungswerten für Lipödem-Patienten mit VWD. In Anbetracht der großen inneren Wundflächen und der daraus resultierenden möglichen Blutungskomplikationen sollte daher neben möglichen medikamentösen Therapien das konkrete chirurgische Vorgehen adaptiert werden.

Da die Diagnosestellung des VWD häufig eine Herausforderung darstellt, sind auch auf Seiten des Chirurgen basale Kenntnisse der Erkrankung und potenzieller Implikationen auf die chirurgische Therapie bei Lipödem erforderlich. Das VWD wird durch einen quantitativen oder qualitativen Defekt des von Willebrand-Faktors (VWF) verursacht – einem Plasmaprotein, das die anfängliche Anheftung von Thrombozyten an Stellen vaskulärer Verletzungen auslöst

(primäre Hämostase) und den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) im Blut stabilisiert (sekundäre Hämostase). VWD kann in 3 Typen klassifiziert werden:

- Typ 1: quantitativer Defekt
- Typ 2: qualitativer Mangel
- Typ 3: völlige Abwesenheit von VWF

Der VWF wird benötigt, um FVIII im Plasma zu stabilisieren. Die Schlüsselrolle des VWF bei der Stabilisierung von FVIII im Plasma ist der Grund dafür, dass die Plasmaspiegel von FVIII bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-VWD vermindert und bei Typ 3 stark reduziert sind. Ein Mangel an VWF resultiert somit in einer verminderten FVIII-Sekretion und damit zu einem doppelten Hämostasedefekt [223].

Zur Vermeidung von therapiebedürftigen Blutungskomplikationen ist neben der Diagnostik des Subtyps des VWS die Erstellung eines individualisierten Substitutionsplans notwendig. Die perioperative medikamentöse Behandlung basiert dabei auf drei grundlegenden Strategien:

1. Minirin (DDAVP):
Erhöhung der Plasmakonzentration des VWF durch Induktion der Freisetzung endogener Zellkompartimente durch Stimulation der Endothelzellen
2. VWF-Substitution:
Ersatz des VWF durch aus humanem Plasma gewonnenem Konzentrat
3. Cyclocapron (Tranexamsäure):
Verwendung von Substanzen zur Förderung der Hämostase.

Die perioperative medikamentöse Behandlung bei VWD hängt vom Subtyp der Erkrankung und der Schwere der Blutungsneigung ab. Aufgrund der Heterogenität manifester klinischer Blutungen in Relation zu den Laborbefunden existieren nur wenige evidenzbasierte Empfehlungen zur perioperativen Behandlung des VWD [224, 225]. Patienten mit einer milden klinischen Ausprägung und kurzer Immobilisationszeit können mit DDAVP (Minirin®) behandelt werden, während Patienten mit einer schweren Form oder Typ 3 eine Substitutionstherapie mit VWF-haltigen Konzentraten (z.B. Haemate HS®) benötigen.

Bei VWD Typ 1 ist DDAVP die Methode der Wahl für kleine bis mittlere Eingriffe (Aspirationsvolumina < 3.000 ml) [170]. Bei der Verabreichung von Minirin sollte auf die Notwendigkeit von Wartungsintervallen und damit auf eine Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr auf 1,5 l und möglicherweise verringerte Serumnatriumspiegel geachtet werden [226, 227]. Die Anwendung von DDAVP sollte bei Patienten mit Krämpfen und schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermieden werden [228].

Bei einigen Typen des VWD kann das Ansprechen auf DDAVP deutlich reduziert werden. Für eine optimale präoperative Beurteilung empfehlen die evidenzbasierten Leitlinien für das

perioperative Management bei VWS des National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) die Messung von VWF:RCo nach Substitution von DDAVP bei allen VWS-Patienten [170].

Bei Patienten, die nicht oder ungenügend auf DDAVP ansprechen (schwere Ausprägungen von VWS Typ 1, Typ 2, Typ 3), oder bei denen größere Operationen (Aspirationsvolumina > 3.000 ml) geplant sind, sollten VWF/FVIII-Konzentrate substituiert werden [173, 229]. Konzentrate verschiedener Produzenten können hierbei in ihren VWF/FVIII-Spiegeln stark variieren [173]. Da zudem der VWF-Spiegel interindividuell stark schwanken kann, ist eine vom Hämostaseologen auf den patientenspezifischen Fall zugeschnittene Substitutions- und Erhaltungstherapie mit VWF/FVIII-Konzentraten erforderlich [171]. Der Zielwert der chirurgischen Prophylaxe ist ein therapeutischer Wert von 100 IU/dL VWF:RCo und FVIII-Aktivität bei schweren Blutungen oder größeren Operationen bzw. von > 30 – 50 IU/dL bei kleineren Operationen für die ersten drei Tage der Behandlung [230].

Eine antifibrinolytische Behandlung mit Tranexamsäure kann eine wichtige additive Therapie für mittlere bis große chirurgische Eingriffe (Aspirationsvolumina > 3.000 ml) und damit für die Megaliposuktion darstellen [51]. Antifibrinolytika sind Medikamente, die die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin hemmen und durch die Blockierung der Fibrinolyse die Bildung von Thromben stabilisieren. Bei leichten bis mittelschweren Ausprägungen des VWD können Antifibrinolytika topisch appliziert werden [231]. Wenn eine Substitution von VWF/ FVIII oder die Anwendung von DDAVP vor einem chirurgischen Eingriff bei VWD-Patienten indiziert ist, werden zusätzlich Antifibrinolytika zur Blutungskontrolle verabreicht [170]. Tranexamsäure wird in einer Dosis von 10 mg/kg alle 8 Stunden intravenös verabreicht [232].

Zusätzlich zum patientenbezogenen individuellen Behandlungs- und Substitutionsplan des medikamentösen Therapiekonzeptes ist bei diagnostiziertem VWD eine modifizierte, atraumatische Liposuktion nach dem vom Autor beschriebenen Konzept ratsam [4]. Mit dem Ziel einer subtotalen Resektion des pathologischen Fettgewebes in verschiedenen subkutanen Schichten werden bei der Durchführung einer Megaliposuktion große Wundflächen generiert. Daher sollte das chirurgische Management eine Anpassung etablierter Verfahren beinhalten, um Blutungskomplikationen zu reduzieren. Zudem ist es ratsam den Eingriff zum Wochenbeginn zu planen, um postoperativ Probleme während des Bereitschaftsdienstes an Wochenenden zu vermeiden.

Durch die vasokonstriktive Wirkung des Adrenalins der Tumescenzlösung ("*wet-technique*") wird das Blutungsrisiko regulär gesenkt. Im Gegensatz zur "normalen" Routine-Liposuktion sollten stumpfe Aspirationskanülen mit einer maximalen Dicke von 4 mm oder weniger genutzt werden. Durch strikte Aspiration in longitudinaler Richtung entlang der Lymph- und Blutgefäße können diese vor Verletzungen geschützt werden. Ein „*criss-cross*“, d.h. eine Aspiration in der Querachse zu den Lymph- und Blutgefäßen, sollte vermieden werden [139].

Intraoperativ sollte eine Blutgasanalyse zur Hb-Kontrolle und somit zur frühzeitigen Detektion von Blutungen durchgeführt werden. Die blutige Phase des Aspirats sollte kontinuierlich kontrolliert und deutlich unter 20 % gehalten werden [4]. Bei einem blutigen Anteil des Aspirats > 20 % oder bei einem Lipoaspiratvolumen von mehr als 8 % des Körpergewichts sollte der Eingriff unbedingt beendet werden [233, 234]. Die postoperative Nachsorge wird für mindestens 48 Stunden unter stationären Bedingungen und der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung empfohlen [170]. Unmittelbar nach der Operation sollte eine zweistündliche Vitalparameter-Kontrolle durchgeführt werden. Am ersten postoperativen Tag sollten der Hb-Wert, die Elektrolyte und die Gerinnungsparameter überprüft. Darüber hinaus sollte der Patient frühzeitig mobilisiert werden, um die Medikation mit niedermolekularen Heparinen zur Thromboseprophylaxe möglichst frühzeitig beenden zu können [235]. Nach der Entlassung wird am 5. bis 7. postoperativen Tag eine weitere, zusätzliche Laborkontrolle (Hb-Wert, Gerinnungsparameter) zur Detektion später postoperativer Blutungen empfohlen [236]. Die Patienten werden angewiesen, die Kompressionskleidung (auch zur mechanischen Reduktion des Blutungsrisikos [235]) mindestens 6 Wochen lang ununterbrochen zu tragen und eine manuelle Lymphdrainage der operierten Areale in erhöhter Frequenz mit mindestens 3 Terminen pro Woche durchführen zu lassen.

Eine Schlüsselrolle bei der Verminderung von Blutungskomplikationen besteht in der initialen anamnestischen Erhebung möglicher Koagulopathien des Patienten. Nur auf diesem Wege ist ein rechtzeitiges Erkennen der Erkrankung und der damit verbundenen gezielten Anpassung der Therapie des Patienten mit VWD möglich, bevor schwere intra- oder postoperative Blutungskomplikationen auftreten. Ein interdisziplinärer Ansatz mit einem individualisierten Behandlungsregime, das von einem Hämostaseologen für jeden VWD-Patienten entworfen wird, ist für ein gutes operatives Ergebnis unerlässlich. Anpassungen im chirurgischen Vorgehen während und nach der Operation können dazu beitragen, das Blutungsrisiko bei VWD-Patienten zusätzlich zu senken. Voraussetzung für die komplikationslose Megaliposuktion bei Patienten mit VWD ist eine stationäre postoperative Überwachung und die Durchführung des Eingriffs in einem Zentrum mit Erfahrung in der Lipödemchirurgie.

6 Ausblick

Zusammenfassend konnte in den vorliegenden Arbeiten ein allgemeingültiger Algorithmus für die moderne Therapie von Lipödem Patientinnen erarbeitet werden. Mit besonderem Fokus auf die operative Therapie konnte die Notwendigkeit einer ausreichenden Volumenreduktion zur langfristig erfolgreichen Therapie aufgezeigt werden. Das perioperative Management stellt im Hinblick auf die großen Volumenverschiebungen bei den erforderlichen Megaliposuktionen eine besondere Herausforderung dar. Die vorliegenden Daten zeigen, dass der Eingriff dennoch komplikationsarm und sicher durchgeführt werden kann.

Die Liposuktion als Therapie des Lipödems zeigte in mehreren Beobachtungsstudien das Potential einer langfristigen Symptomreduktion und in vielen Fälle eine deutliche Verringerung in der Notwendigkeit konservativer Therapiemaßnahmen. Bislang besteht nach Einschätzung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kein hinreichender Nutzenbeleg für eine Aufnahme der Operation in den regulären Leistungskatalog der Krankenkassen. Zu diesem Zweck wurde eine kontrollierte, randomisierte Multi-Center Studie in Auftrag gegeben, deren Ergebnisse wegweisend für die zukünftigen Therapierichtlinien sein werden. Unter Berücksichtigung der vielfältigen Interessengruppen hinsichtlich OP-Technik (Abschnitt 3.2) und perioperativem Management (Abschnitt 3.4), konnte für die Studiendurchführung eine ausgewogene Zusammenstellung der Prüfzentren erreicht werden. Unter anderem wird das Klinikum Potsdam als teilnehmende Institution der klinischen Studie *„Multizentrische, kontrollierte, randomisierte, Untersucher-verblindete klinische Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit der operativen Therapie des Lipödems im Vergleich zur alleinigen Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie“* (LIPLEG) einen Beitrag zur Evidenzlage der Liposuktion bei Lipödem leisten.

Da mit Ergebnissen aus der „LIPLEG“ Studie jedoch nicht vor 2025 zu rechnen ist, wird zudem am Klinikum Potsdam als Kooperationsprojekt der Klinik für Plastische Chirurgie und Klinik für Angiologie seit Juli 2019 eine zweiarmige klinische Vergleichsstudie der ambulanten konservativen gegen die operative Therapie durchgeführt. Obwohl im Design dieser Studie *„Validierungsstudie: Langzeitergebnisse und Patientenzufriedenheit nach Behandlung des Lipödems mittels Liposuktion“* (VaLiLi) keine Randomisierung vor Patienteneinschluss vorgesehen ist, werden die Ergebnisse dieser Arbeit erstmals Aufschluss über die regelmäßige Anwendung der KPE unter realen ambulanten Bedingungen sein. Inwieweit diese Daten trotzdem Einfluss auf die Umgestaltung der Therapierichtlinien haben könnten, wird im interdisziplinären Austausch der verschiedenen beteiligten Fachgesellschaften diskutiert werden müssen.

Im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten zum Lipödem wird in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie die Bedeutung des Volumenmanagements unter der Prämisse großvolumiger

Megaliposuktionen adressiert. Die von Rohrich et al. definierte Schätzformel [218] als Orientierung für etwaige Volumensubstitutionen erscheint auf der Grundlage klinischer Erfahrungen eine Überwässerung der Patientinnen zu begünstigen. Repräsentative Fallzahlen zur Validierung dieser These werden im Rahmen der eigenen Arbeit voraussichtlich in den kommenden 12 Monaten erreicht werden können. Die medizinisch und politisch zuletzt kontrovers diskutierte Fragestellung, inwieweit der Eingriff unter ambulanten Bedingungen erfolgen darf, oder eine postoperative stationäre Überwachung vonnöten ist, wird auf der Grundlage dieser Daten möglicherweise besser beantwortet werden können.

Eine weitere Fragestellung mit Klärungsbedarf ist, inwieweit eine bariatrische Therapie Einfluss auf die Ausprägung und Symptomatik des Lipödems haben kann. Bisher publiziert sind nur vereinzelte Fallberichte [109, 110, 112], die jedoch kritisch diskutiert wurden [237]. Durch die enge Kooperation mit der klinikinternen bariatrischen Chirurgie wurde im eigenen Kollektiv eine auffällige Häufung postbariatrischer Lipödem-Patientinnen evident, deren Lipödem-assoziierte Beschwerden und Extremitätenumfang sich nach bariatrischen Eingriffen gar nicht, oder nur geringfügig geändert haben. Eine prospektive Kohortenstudie soll diesbezüglich Aufschluss geben, um klare Empfehlungen für den optimalen Ablauf der einzelnen Therapieschritte (bariatrische Operation, Liposuktion, ggfs. Körperformende Eingriffe bei Hautüberschuss) dieser Patientinnen aussprechen zu können.

Abseits der klinischen Studien und mit Bezug zur Standardisierung des operativen Verfahrens, besteht beim Themenfeld „Lipödem“ vor allem Forschungsbedarf hinsichtlich Epidemiologie und Pathophysiologie der Erkrankung. Nur durch ein verbessertes Verständnis der Krankheit können auch spezifischere Diagnostik und Therapieverfahren entwickelt werden. Bezüglich repräsentativer epidemiologischer Erhebungen könnte die von der „*Lipedema foundation*“ begründete „*Lipdema Registry*“ als Datengrundlage einer Längsschnittstudie dienen. Um eine rege Teilnahme nicht nur im englischsprachigen Raum zu erreichen, wurde diese kürzlich vom eigenen Studienteam auf Deutsch und Griechisch übersetzt. Zu welchem Zeitpunkt diese *RedCap* basierte Datenerhebung ausreichende Fallzahlen erreichen kann, ist vor dem Hintergrund der aktuellen Situation leider schwer abzuschätzen. Bei sorgfältiger wissenschaftlicher Umsetzung dieses konzeptionell herausragenden Projektes könnten allerdings erstmalig valide Daten zur Epidemiologie generiert werden.

In puncto Pathophysiologie werden derzeit von diversen internationalen Arbeitsgruppen drei grundsätzliche Hypothesen als Erkrankungsursache adressiert: 1) immunologische Genese 2) primäre Pathologie des Lymphgefäßsystems 3) primäre Pathologie der Fett(vorläufer)zellen. Das eigene Forschungsteam überprüft im Rahmen der klinischen Studie „*Zellbiologische- und Proteinexpressionsuntersuchungen zur Entstehung des Lipödems an humanem Probenmaterial*“ („*ZellProLip*“) dabei vordergründig die dritte Hypothese – Lipödem als Erkrankung der Fett(vorläufer)zellen. Hierzu werden Gewebeproben und Lipoaspirate von

Lipödem-Patientinnen mit der gesunden Normalpopulation in Relation gesetzt. Es wäre im Sinne des Patienten sicherlich wünschenswert den Austausch zwischen den verschiedenen Forschungsprojekten- und gruppen zu verbessern, um das gemeinsame Ziel der Klärung pathophysiologischer Ursachen des Lipödems besser bearbeiten zu können.

Langfristig wird es essentiell sein, ein diagnostisches Testverfahren oder einen spezifischen Biomarker für die Diagnosestellung „Lipödem“ zu entwickeln. Vielversprechende Ansätze abseits der Grundlagenforschung zur Pathophysiologie bieten hierbei bildgebende Verfahren. Im Fokus steht hierbei momentan vor allem die MRT-morphologisch definierte Natriumkonzentration im betroffenen Gewebe [116, 238]. Inwieweit das MRT als Diagnostikinstrument dienen könnte, wird ebenfalls im Rahmen einer eigenen klinischen Studie *„MR-morphologische, qualitative und quantitative Evaluation des subkutanen Fettgewebes bei Lipödem Patientinnen im Langzeitverlauf“* („L-MR“) überprüft.

Die vielfältigen neuen Erkenntnisse zu den Hintergründen der komplexen Erkrankung Lipödem sind aktuell nicht ausreichend im Rahmen der bestehenden Leitlinie abgebildet. Die Deutsche Gesellschaft für Phlebologie hat deshalb die Neubearbeitung der S1 Leitlinie zum Lipödem (AWMF Nr. 037/012) in Angriff genommen und diese bei der AWMF angemeldet. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe wird die Aufgabe haben die bestehende Literatur bezüglich vorhandener prospektiv randomisierter und kontrollierter Studie und wichtiger Grundlagenpublikationen zu sichten und auf Qualität der einzelnen Publikationen zu überprüfen. Stellvertretend für die *Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen* (DGPRÄC) wird der Autor selbst als Delegierter an der Ausarbeitung der neuen Leitlinie teilnehmen.

Ausblickend ist für die Erkrankung Lipödem in den kommenden Jahren ein enormer Wissenszuwachs notwendig, um Patienten individueller und zielgerichteter therapieren zu können. Durch zunehmende mediale Präsenz hat die Quantität und Qualität wissenschaftlicher Arbeiten zu diesem Thema in den letzten Jahren generell eine erfreuliche Entwicklung genommen. Über die vielfältigen eigenen Projekte erhoffen wir aktiv an der Beantwortung einiger Fragestellungen mitzuwirken, um die Patientenversorgung langfristig zu verbessern.

7 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Frank Mayer bedanken, der sich trotz der besonderen Situation des Jahres 2020 immer die Zeit für meine Habilitationsschrift genommen und sie unterstützt hat. Er war für meine Fragen offen und nahm sich die Zeit, Problemstellungen zu besprechen. Sein pragmatischer Ansatz erwies sich oft als sehr hilfreich.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Dr. Lukas Prantl und Univ.-Prof. Dr.med. Manfred Infanger für seine Unterstützung im wissenschaftlichen Bereich. Sie haben maßgebliche Unterstützung im Aufbau überregionaler Forschungsk Kooperationen an unserer Klinik geleistet.

Mein besonderer Dank gilt meinem gesamten Team, das mich jederzeit unterstützt hat, besonders Herrn Kruppa für die gemeinsame wissenschaftliche Arbeit und die konzeptionellen Gespräche.

Meine immerwährende Dankbarkeit gilt meiner Frau Cynthia Tilenius und meinen Kindern Zahra und Kiyam für ihre unendliche Geduld, Liebe, Rücksichtnahme und Unterstützung.

8 Literaturverzeichnis

1. Ghods M., Georgiou I., Schmidt J. et al. Disease progression and comorbidities in lipedema patients – a 10-year retrospective analysis. *Dermatol Ther* 2021; 33: e14534. doi:10.1111/dth.14534
2. Kruppa P., Georgiou I., Biermann N. et al. Lipedema—pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl International* 2020; 117: 396-403. doi:10.3238/arztebl.2020.0396
3. Kruppa P., Georgiou I., Schmidt J. et al. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2022; Epub ahead of print. doi:10.1097/PRS.0000000000008880
4. Ghods M., Kruppa P. Surgical treatment of lipoedema. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018; 50: 400-411. doi:10.1055/a-0767-6808
5. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie e.V. S1-Leitlinie Lipödem (AWMF Registernummer 037-012). 2015; Im Internet: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/037-012.html
6. Allen E. V., Hines E. A. Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Proc Staff Mayo Clinic* 1940. 184-187
7. Wienert V., Leeman S. [Lipedema]. *Hautarzt* 1991; 42: 484-486
8. Bauer A. T., von Lukowicz D., Lossagk K. et al. New Insights on Lipedema: The Enigmatic Disease of the Peripheral Fat. *Plast Reconstr Surg* 2019; 144: 1475-1484. doi:10.1097/prs.0000000000006280
9. Buck D. W., 2nd, Herbst K. L. Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e1043. doi:10.1097/gox.0000000000001043
10. Torre Y. S., Wadea R., Rosas V. et al. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 33: 1-10. doi:10.1515/hmbci-2017-0076
11. Meier-Vollrath I., Schmeller W. [Lipoedema--current status, new perspectives]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 181-186. doi:10.1046/j.1439-0353.2004.04051.x
12. Fife C. E., Maus E. A., Carter M. J. Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition syndrome. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23: 81-92; quiz 93-84. doi:10.1097/01.asw.0000363503.92360.91
13. Reich-Schupke S., Altmeyer P., Stucker M. Thick legs - not always lipedema. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2013; 11: 225-233. doi:10.1111/ddg.12024

14. Brauer W. J., Weissleder H. Methodik und Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie: Erfahrungen bei 924 Patienten. *Phlebologie* 2002; 31: 118-125. doi:10.1055/s-0037-1621974
15. Fetzter A., Fetzter S. Lipoedema UK Big Survey 2014 Research Report. 2014; Im Internet: <http://www.lipoedema.co.uk/wp-content/uploads/2016/04/UK-Big-Surey-version-web.pdf>
16. Herpertz U. Krankheitsspektrum des Lipödems an einer Lymphologischen Fachklinik - Erscheinungsformen, Mischbilder und Behandlungsmöglichkeiten. *Vasomed* 1997; 9: 301-307
17. G-BA. Methodenbewertung: Liposuktion wird befristet Kassenleistung bei Lipödem im Stadium III. 2019; Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3963/2019-09-19_QS-Massnahmen_Liposuktion-Lipoedem-III.pdf
18. Hines E. A., Jr. Lipedema and physiologic edema. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1952; 27: 7-9
19. Cornely ME. Das Lipödem an Armen und Beinen: Teil 1: Pathophysiologie. *Phlebologie* 2011; 40: 21-25. doi:10.1055/s-0037-1621751
20. Schubert N, Viethen H. Lipödem und Lipolymphödem – Alles eine Frage des Lebensstils? Ergebnisse der ersten deutschlandweiten Online-Umfrage zur Auswirkung auf die Lebensqualität der Betroffenen Teil 1: Hintergrund, Prävalenz, medizinisch-therapeutisch-fachliche Betreuung. *LymphForsch* 2016; 20: 2-11
21. Schmeller W., Meier-Vollrath I. Lipödem - Aktuelles zu einem weitgehend unbekanntem Krankheitsbild. *Akt Dermatol* 2007; 33: 251-260
22. Dudek J. E., Bialaszek W., Ostaszewski P. et al. Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. *Psychol Health Med* 2018. doi:10.1080/13548506.2018.1459750: 1-8. doi:10.1080/13548506.2018.1459750
23. Gregl A. Lipedema. *Z Lymphol* 1987; 11: 41-43
24. Harwood C. A., Bull R. H., Evans J. et al. Lymphatic and venous function in lipoedema. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1-6
25. Forner-Cordero I., Szolnoky G., Forner-Cordero A. et al. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome - systematic review. *Clin Obes* 2012; 2: 86-95. doi:10.1111/j.1758-8111.2012.00045.x
26. Langendoen S. I., Habbema L., Nijsten T. E. et al. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. *Br J Dermatol* 2009; 161: 980-986. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09413.x
27. Wold L. E., Hines E. A., Jr., Allen E. V. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1243-1250

28. Child A. H., Gordon K. D., Sharpe P. et al. Lipedema: an inherited condition. *Am J Med Genet A* 2010; 152a: 970-976. doi:10.1002/ajmg.a.33313
29. Herbst K. L. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 155-172. doi:10.1038/aps.2011.153
30. Torre Y. S., Wadea R., Rosas V. et al. Lipedema: friend and foe. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2018; 33: 1-10. doi:10.1515/hmbci-2017-0076
31. Bertsch T., Erbacher G. Das Lipödem ist eine Ödemerkrankung... und die Erde ist eine Scheibe – Mythen zum Krankheitsbild Lipödem. 2018; Im Internet: https://www.derniedergelassene-arzt.de/praxis/das-lipoedem-ist-eine-oedemerkrankung-und-die-erde-ist-eine-scheibe-mythen-zum-krankheitsbild-lipoedem/104,90,291/3b431fe892767f27bb312fc6327e56a7/?tx_news_pi1%5Bcategories%5D=83_6
32. Gavin K. M., Cooper E. E., Hickner R. C. Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women. *Metabolism* 2013; 62: 1180-1188. doi:10.1016/j.metabol.2013.02.010
33. Szel E., Kemeny L., Groma G. et al. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses* 2014; 83: 599-606. doi:10.1016/j.mehy.2014.08.011
34. Suga H., Araki J., Aoi N. et al. Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 1293-1298. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01256.x
35. Schneble N., Wetzker R., Wollina U. Lipedema lack of evidence for the involvement of tyrosine kinases. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 161-163
36. Priglinger E., Wurzer C., Steffenhagen C. et al. The adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells from lipedema patients: Are they different? *Cytotherapy* 2017; 19: 849-860. doi:10.1016/j.jcyt.2017.03.073
37. Földi E., Földi M. Lipedema. In: Földi E, Földi M, Hrsg. *Foldi's textbook of lymphology* 2nd ed. Munich, Germany: Elsevier; 2006: 417-427
38. Kaiserling K. Morphologische Befunde beim Lymphödem, Lipödem, Lipolymphödem. In: Földi E, Földi M, Kubik S, Hrsg. *Lehrbuch der Lymphologie*. Stuttgart, New York: Fischer; 2005: 374-378
39. AL-Ghadban Sara, Cromer Walter, Allen Marisol et al. Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. *J Obes* 2019; 2019: 10. doi:10.1155/2019/8747461

40. Felmerer G., Stylianaki A., Hägerling R. et al. Adipose Tissue Hypertrophy, An Aberrant Biochemical Profile and Distinct Gene Expression in Lipedema. *J Surg Res* 2020; 253: 294-303. doi:10.1016/j.jss.2020.03.055
41. Prantl L., Schreml J., Gehmert S. et al. Transcription Profile in Sporadic Multiple Symmetric Lipomatosis Reveals Differential Expression at the Level of Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 1181-1190. doi:10.1097/prs.0000000000002013
42. Bauer A. T., V. Lukowicz D., Lossagk K. et al. Adipose stem cells from lipedema and control adipose tissue respond differently to adipogenic stimulation in vitro. *Plast Reconstr Surg* 2019. doi:10.1097/prs.0000000000005918. doi:10.1097/prs.0000000000005918
43. Al-Ghadban S., Diaz Z. T., Singer H. J. et al. Increase in Leptin and PPAR-gamma Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. *Cells* 2020; 9. doi:10.3390/cells9020430
44. Al-Ghadban Sara, Pursell India A., Diaz Zaidmara T. et al. 3D Spheroids Derived from Human Lipedema ASCs Demonstrated Similar Adipogenic Differentiation Potential and ECM Remodeling to Non-Lipedema ASCs In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21. doi:10.3390/ijms21218350
45. Park H. K., Ahima R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64: 24-34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004
46. Herbst K., Mirkovskaya L., Bharhagava A. et al. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Arch Med* 2015; 7: 1-8
47. Felmerer G., Stylianaki A., Hollmén M. et al. Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. *Sci Rep* 2020; 10: 10947. doi:10.1038/s41598-020-67987-3
48. Amann-Vesti B. R., Franzeck U. K., Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001; 34: 170-175
49. Weissleder H., Brauer J. W., Schuchhardt C. et al. Value of functional lymphoscintigraphy and indirect lymphangiography in lipedema syndrome. *Z Lymphol* 1995; 19: 38-41
50. Siems W., Grune T., Voss P. et al. Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipedema and cellulite. *Biofactors* 2005; 24: 275-282
51. Marsch WC. Ist das Lipödem ein lymphologisches Krankheitsbild? *Lymphologie* 2001; 1: 22-24

52. Bilancini S., Lucchi M., Tucci S. et al. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology* 1995; 46: 333-339. doi:10.1177/000331979504600408
53. Szolnoky G., Nemes A., Gavaller H. et al. Lipedema is associated with increased aortic stiffness. *Lymphology* 2012; 45: 71-79
54. Gollasch M., Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 647-653. doi:10.1016/j.tips.2004.10.005
55. Partsch H., Stoberl C., Urbanek A. et al. Clinical use of indirect lymphography in different forms of leg edema. *Lymphology* 1988; 21: 152-160
56. Tiedjen K.-U., Schultz-Ehrenburg U. Isotopenlymphographische Befunde beim Lipödem. In: Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1985: 432-438
57. Cornely ME. Lipedema and lymphatic edema. In: Shiffman M, Di Guiseppe A, Hrsg. *Liposuction Principles and Practice*. Berlin: Springer; 2006: 547-549
58. Harvey N. L. The link between lymphatic function and adipose biology. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131: 82-88. doi:10.1196/annals.1413.007
59. Halberg N., Khan T., Trujillo M. E. et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 4467-4483. doi:10.1128/mcb.00192-09
60. Schneider M., Conway E. M., Carmeliet P. Lymph makes you fat. *Nat Genet* 2005; 37: 1023-1024. doi:10.1038/ng1005-1023
61. Jagtman B. A., Kuiper J. P., Brakkee A. J. [Measurements of skin elasticity in patients with lipedema of the Moncorps "rusticanus" type]. *Phlebologie* 1984; 37: 315-319
62. Taylor N. E., Foster W. C., Wick M. R. et al. Tumefactive lipedema with pseudoxanthoma elasticum-like microscopic changes. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 205-209
63. Földi M., Földi E., Strößenreuther R. et al. Lipedema. In *Földi's Textbook of Lymphology: for Physicians and Lymphedema Therapists 3rd Edition*. München, Germany: Urban & Fischer; 2012: 364-369
64. Bel Lassen P., Charlotte F., Liu Y. et al. The FAT Score, a Fibrosis Score of Adipose Tissue: Predicting Weight-Loss Outcome After Gastric Bypass. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2443-2453. doi:10.1210/jc.2017-00138
65. Brauer WJ, Brauer VS. Altersabhängigkeit des Lymphtransportes beim Lipödem und Lipolymphödem. *LymphForsch* 2005; 9: 6-9
66. Aksoy Hasan, Karadag Ayse Serap, Wollina Uwe. Cause and management of lipedema-associated pain. *Dermatol Ther* 2020; n/a: e14364. doi:10.1111/dth.14364

67. Beltran K., Herbst K. L. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 240-245. doi:10.1038/ijo.2016.205
68. Shin B. W., Sim Y. J., Jeong H. J. et al. Lipedema, a rare disease. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 922-927. doi:10.5535/arm.2011.35.6.922
69. Coetzee O., Filatova D. Lipidema and Lymphedema: the "Leaky Lymph," Weight Loss Resistance and the Intestinal Permeability Connection. *EC Nutrition* 2017; 11: 233-243
70. Maruyama K., Ii M., Cursiefen C. et al. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest* 2005; 115: 2363-2372. doi:10.1172/jci23874
71. Marshall M., Schwahn-Schreiber C. Prävalenz des Lipödems bei berufstätigen Frauen in Deutschland (Lipödem-3-Studie). *Phlebologie* 2011; 3: 127-134
72. Meier-Vollrath I., Schneider W., Schmeller W. Lipödem: Verbesserte Lebensqualität durch Therapiekombination. *Dtsch Ärzteblatt* 2005; 102: 1061-
73. Foldi E., Foldi M. *Textbook of lymphology*. Jena, Germany; 2003
74. Herpertz U. Entstehungszeitpunkt von Lipödemen. *LymphForsch* 2004; 8: 79-81
75. Forner-Cordero Isabel, Navarro-Monsoliu R, Langa José et al. Early or late diagnosis of lymphedema in our lymphedema unit. *Eur J Lymphology Relat Probl* 2006; 16
76. Schook C. C., Mulliken J. B., Fishman S. J. et al. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 1571-1581. doi:10.1097/PRS.0b013e31820a64f3
77. Cornely M. Das Lipödem an Armen und Beinen: Teil 2: Zur konservativen und operativen Therapie des Lipödems, genannt Lipohyperplasia. *Phlebologie* 2011; 40: 146-151. doi:10.1055/s-0037-1621768
78. Schmeller W., Baumgartner A. Schmerzen beim Lipödem - Versuch einer Annäherung. *LymphForsch* 2008; 12: 8-12
79. Gensior M. H. L., Cornely M. Pain in lipoedema, fat in lipoedema and its consequences: results of a patient survey based on a pain questionnaire. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2019; 51: 249-254
80. Allen Marisol, Schwartz Michael, Herbst Karen L. Interstitial Fluid in Lipedema and Control Skin. *Women's Health Reports* 2020; 1: 480-487. doi:10.1089/whr.2020.0086
81. Herpertz U. Das Lipödem. *Zeitschrift für Lymphologie* 1995; 19: 1-11
82. Wiedner M., Aghajanzadeh D., Richter D. F. Lipedema - basics and current hypothesis of pathomechanism. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018; 50: 380-385. doi:10.1055/a-0767-6842
83. Stutz J. J., Krahl D. Water jet-assisted liposuction for patients with lipoedema: histologic and immunohistologic analysis of the aspirates of 30 lipoedema patients. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33: 153-162. doi:10.1007/s00266-008-9214-y

84. Wollina U., Heinig B. Treatment of lipedema by low-volume micro-cannular liposuction in tumescent anesthesia: Results in 111 patients. *Dermatol Ther* 2019. doi:10.1111/dth.12820: e12820. doi:10.1111/dth.12820
85. Tehler M., Bergert P. Lipedema - patient's view. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2018; 50: 412-413. doi:10.1055/a-0762-0763
86. Kerkhoff F. Ich war nur die Dicke! Ein Leben mit Lipödem: Merlins Bookshop; 2019
87. Goodliffe J. M., Ormerod J. O., Beale A. et al. An under-diagnosed cause of leg swelling. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. doi:10.1136/bcr-2013-009538
88. Dudek J. E., Bialaszek W., Ostaszewski P. Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. *Qual Life Res* 2016; 25: 401-408. doi:10.1007/s11136-015-1080-x
89. Bertsch T., Erbacher G. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 1. *Phlebologie* 2018; 47: 84-92. doi:10.12687/phleb2411-2-2018
90. Selbsthilfegruppe lymph-leos. Im Internet: <https://www.lymph-leos.de/>
91. Lipödem Hilfe Deutschland e.V.; Im Internet: <http://www.lipoedem-hilfe-ev.de>
92. Halk AB., Damstra RJ. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebology* 2017; 32: 152-159. doi:10.1177/0268355516639421
93. Pfister C., Dawczynski H., Schingale FJ. Selenium Deficiency in Lymphedema and Lipedema—A Retrospective Cross-Sectional Study from a Specialized Clinic. *Nutrients* 2020. 1211
94. Coppel T. UK Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema. In. London: Wounds UK; 2017
95. Schiltz D., Anker A., Ortner C. et al. Multiple Symmetric Lipomatosis: New Classification System Based on the Largest German Patient Cohort. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018; 6: e1722. doi:10.1097/gox.0000000000001722
96. Marshall M. Differentialdiagnostische Abklärung des Lymph-, Lip- und Phlebödems mittels hochauflösender (Duplex-)Sonographie. *Ultraschall Klin Praxis* 1996. 130-137
97. Monnin-Delhom E. D., Gallix B. P., Achard C. et al. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology* 2002; 35: 121-128
98. Vaughan B. F. CT of swollen legs. *Clin Radiol* 1990; 41: 24-30
99. Dimakakos P.B., Stefanopoulos T., Antoniadis P. et al. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg* 1997; 82: 411-416
100. Duewell S., Hagspiel K. D., Zuber J. et al. Swollen lower extremity: role of MR imaging. *Radiology* 1992; 184: 227-231. doi:10.1148/radiology.184.1.1609085

101. Szolnoky Győző. Differential Diagnosis: Lipedema. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, Hrsg. Lymphedema: A Concise Compendium of Theory and Practice. Cham: Springer International Publishing; 2018: 239-249. doi:10.1007/978-3-319-52423-8_20
102. Streeten D. H. Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 531-547
103. Szolnoky G. Lipedema. In: Bettany-Saltikov J, Paz-Lourido B, Hrsg. Physical Therapy Perspectives in the 21st Century: Challenges and Possibilities: BoD – Books on Demand; 2012
104. Bollinger A., Amann-Vesti B. R. Fluorescence microlymphography: diagnostic potential in lymphedema and basis for the measurement of lymphatic pressure and flow velocity. *Lymphology* 2007; 40: 52-62
105. Boursier V., Pecking A., Vignes S. Comparative analysis of lymphoscintigraphy between lipedema and lower limb lymphedema. *J Mal Vasc* 2004; 29: 257-261
106. Lohrmann C., Foeldi E., Langer M. MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipo-lymphedema. *Microvasc Res* 2009; 77: 335-339. doi:10.1016/j.mvr.2009.01.005
107. Dietzel R., Reissshauer A., Jahr S. et al. Body composition in lipoedema of the legs using dual-energy X-ray absorptiometry: a case-control study. *Br J Dermatol* 2015; 173: 594-596. doi:10.1111/bjd.13697
108. Schmeller W., Meier-Vollrath I. Erfolgreiche operative Therapie des Lipödems mittels Liposuktion *Phlebologie* 2004; 33: 9
109. Bast J. H., Ahmed L., Engdahl R. Lipedema in patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12: 1131-1132. doi:10.1016/j.soard.2016.04.013
110. Pouwels S., Huisman S., Smelt H. J. M. et al. Lipoedema in patients after bariatric surgery: report of two cases and review of literature. *Clin Obes* 2018. doi:10.1111/cob.12239. doi:10.1111/cob.12239
111. Pouwels S., Smelt H. J., Said M. et al. Mobility Problems and Weight Regain by Misdiagnosed Lipoedema After Bariatric Surgery: Illustrating the Medical and Legal Aspects. *Cureus* 2019; 11: e5388. doi:10.7759/cureus.5388
112. Fink J. M., Schreiner L., Marjanovic G. et al. Leg Volume in Patients with Lipoedema following Bariatric Surgery. *Visceral Medicine* 2020. doi:10.1159/000511044. doi:10.1159/000511044
113. Ziegler Ulrich E., Lorenz Udo, Zeplin Philip H. Lower Leg Lifts in Patients After Massive Weight Loss in Obesity-Associated Lipoedema. *Indian Journal of Surgery* 2020. doi:10.1007/s12262-020-02163-5. doi:10.1007/s12262-020-02163-5

114. Rapprich S., Dingler A., Podda M. Liposuction is an effective treatment for lipedema- results of a study with 25 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 33-40. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07504.x
115. Bertsch T., Erbacher G. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 3. *Phlebologie* 2018; 47: 188-198. doi:10.12687/phleb2421-4-2018
116. Crescenzi R., Donahue P. M. C., Petersen K. J. et al. Upper and Lower Extremity Measurement of Tissue Sodium and Fat Content in Patients with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2020. doi:10.1002/oby.22778. doi:10.1002/oby.22778
117. Di Renzo L., Gualtieri P., Alwardat N. et al. The role of IL-6 gene polymorphisms in the risk of lipedema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 3236-3244. doi:10.26355/eurev_202003_20690
118. Maltese P.E., Manara E., Paolacci S. et al. Target and whole exome sequencing in families with lymphedema and lipedema. *Journal of Biotechnology* 2019; 305: S7. doi:10.1016/j.jbiotec.2019.05.040
119. Paolacci S., Precone V., Acquaviva F. et al. Genetics of lipedema: new perspectives on genetic research and molecular diagnoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 5581-5594. doi:10.26355/eurev_201907_18292
120. Nelson T. S., Nepiyushchikh Z., Hooks J. S. T. Lymphatic remodelling in response to lymphatic injury in the hind limbs of sheep. *Nat Biomed Eng* 2020; 4: 649-661. doi:10.1038/s41551-019-0493-1
121. Petersen K. J., Garza M., Donahue P. M. C. et al. Neuroimaging of Cerebral Blood Flow and Sodium in Women with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 1292-1300. doi:10.1002/oby.22837
122. Wight T. N., Kang I., Evanko S. P. et al. Versican-A Critical Extracellular Matrix Regulator of Immunity and Inflammation. *Front Immunol* 2020; 11: 512. doi:10.3389/fimmu.2020.00512
123. Foster M. T. Project: A Mouse Model of Lipedema, Lower Subcutaneous Adipose Tissue Specific Estrogen Receptor KO. Im Internet: <https://www.lipedema.org/estrogen-receptor-knockout-foster-csu-research-grant/>
124. Magnuson A. M., Regan D. P., Booth A. D. et al. High-fat diet induced central adiposity (visceral fat) is associated with increased fibrosis and decreased immune cellularity of the mesenteric lymph node in mice. *Eur J Nutr* 2020; 59: 1641-1654. doi:10.1007/s00394-019-02019-z
125. Jaldin-Fincati J. R., Pereira R. V. S., Bilan P. J. et al. Insulin uptake and action in microvascular endothelial cells of lymphatic and blood origin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018; 315: e204-e217. doi:10.1152/ajpendo.00008.2018

126. Crescenzi R., Donahue P. M. C. Lymphedema evaluation using noninvasive 3T MR lymphangiography. 2017; 46: 1349-1360. doi:10.1002/jmri.25670
127. Klimentidis Y. C., Raichlen D. A., Bea J. et al. Genome-wide association study of habitual physical activity in over 377,000 UK Biobank participants identifies multiple variants including CADM2 and APOE. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42: 1161-1176. doi:10.1038/s41366-018-0120-3
128. Schmeller W., Hüppe M., Meier-Vollrath I. Tumescient liposuction in lipoedema yields good long-term results. *Br J Dermatol* 2012; 166: 161-168. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10566.x
129. Baumgartner A., Hueppe M., Schmeller W. Long-term benefit of liposuction in patients with lipoedema: a follow-up study after an average of 4 and 8 years. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1061-1067. doi:10.1111/bjd.14289
130. Baumgartner A., Hueppe M., Meier-Vollrath I. et al. Improvements in patients with lipedema 4, 8 and 12 years after liposuction. *Phlebology* 2021; 36: 152-159. doi:10.1177/0268355520949775
131. Witte T., Dadras M., Heck FC. et al. Water-jet assisted liposuction for the treatment of lipedema: Standardized treatment protocol and results of 63 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020. doi:10.1016/j.bjps.2020.03.002. doi:10.1016/j.bjps.2020.03.002
132. Kanapathy M., Pacifico M., Yassin A. M. et al. Safety of Large Volume Liposuction in Aesthetic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 2020. doi:10.1093/asj/sjaa338. doi:10.1093/asj/sjaa338
133. Dadras M., Mallinger PJ., Corterier CC. et al. Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. *Arch Plast Surg* 2017; 44: 324-331. doi:10.5999/aps.2017.44.4.324
134. Cobos Leopoldo, Herbst Karen L., Ussery Christopher. Liposuction for Lipedema (Persistent Fat) in the US Improves Quality of Life. *J Endocr Soc* 2019; 3
135. Peled A. W., Slavin S. A., Brorson H. Long-term Outcome After Surgical Treatment of Lipedema. *Ann Plast Surg* 2012; 68: 303-307. doi:10.1097/SAP.0b013e318215791e
136. Rapprich S., Baum S., Kaak I. et al. Therapie des Lipödems mittels Liposuktion im Rahmen eines umfassenden Behandlungskonzeptes - Ergebnisse eigener Studien. *Phlebologie* 2015; 44: 121-132
137. Schmeller W., Meier-Vollrath I. Tumescient liposuction: a new and successful therapy for lipedema. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 7-10. doi:10.1007/7140.2006.00006
138. Wollina U., Goldman A., Heinig B. Microcannular tumescient liposuction in advanced lipedema and Dercum's disease. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 151-159
139. Cornely ME. Lymphologische Liposkulptur. *Der Hautarzt* 2007; 58: 653-658. doi:10.1007/s00105-007-1367-0

140. Cornely ME., Gensior M. Update Lipödem 2014: Kölner Lipödemstudie. *LymphForsch* 2014; 18: 66-71
141. Münch D. Wasserstrahlassistierte Liposuktion zur Therapie des Lipödems. *Journal für Ästhetische Chirurgie* 2017; 10: 71-78. doi:10.1007/s12631-017-0083-6
142. Iverson R. E., Lynch D. J. Practice advisory on liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1478-1495
143. Hoefflin S. M., Bornstein J. B., Gordon M. General anesthesia in an office-based plastic surgical facility: a report on more than 23,000 consecutive office-based procedures under general anesthesia with no significant anesthetic complications. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 243-251; discussion 252-247
144. Reich-Schupke S., Schmeller W., Brauer W. J. et al. S1 guidelines: Lipedema. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2017; 15: 758-767. doi:10.1111/ddg.13036
145. Baumgartner A., Frambach Y. Liposuction and lipoedema. *Phlebologie* 2016; 45: 47-53
146. Sattler G., Sommer B., Hanke C. W. *Lehrbuch der Liposuktion*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003
147. Herpertz U. Adipositas-Diagnostik in der Lymphologie - Warum der BMI bei Ödemen unsinnig sein kann! *LymphForsch* 2009; 13: 34-37
148. Schmeller W Baumgartner A. Surgical aspects of liposuction in lipedema treatment: Twelve questions – twelve answers. *LymphForsch* 2014; 18: 6-12
149. Nourollahi S., Mondry TE., Herbst KL. Bucher's Broom and Selenium Improve Lipedema: A Retrospective Case Study. *Altern Integ Med* 2013; 2: 1-7. doi:10.4172/2327-5162.100011
150. Burger R., Jung M., Becker J. et al. Wirkung von Aqua-Cycling als Bewegungstherapie bei der Diagnose Lipödem. *Phlebologie* 2019; 48: 182-186. doi:10.1055/a-0839-6346
151. Faerber G. Ernährungstherapie bei Lipödem und Adipositas – Ergebnisse eines leitliniengerechten Therapiekonzepts. *Vasomed* 2017; 29: 176-177
152. Li WW., Li VW., Hutnik M. et al. Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention. *J Oncol* 2012. doi:10.1155/2012/879623. doi:10.1155/2012/879623
153. Ehrlich C., Iker E., Herbst KL et al. *Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide: foods, vitamins, minerals, and supplements: Lymph Notes; 2016*
154. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation: Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gem. § 137e SGB V - Liposuktion bei Lipödem. 2018; Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4769/2018-01-18_Erp-RL_Liposuktion_ZD.pdf

155. Du Bois D., Du Bois E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5: 303-311; discussion 312-303
156. Frank A. T., Zhao B., Jose P. O. et al. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation* 2014; 129: 570-579. doi:10.1161/circulationaha.113.005757
157. National Center for Health Statistics. Health, United States. In *Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health*. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2017
158. Bays H. E., Chapman R. H., Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 737-747. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01336.x
159. Kuwabara M., Kuwabara R., Niwa K. et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* 2018; 10. doi:10.3390/nu10081011
160. Halk A. B., Habbema L., Genders R. E. et al. Safety Studies in the Field of Liposuction: A Systematic Review. *Dermatol Surg* 2019; 45: 171-182. doi:10.1097/dss.0000000000001707
161. Gasparotti M. Superficial liposuction: a new application of the technique for aged and flaccid skin. *Aesthetic Plast Surg* 1992; 16: 141-153. doi:10.1007/bf00450606
162. Gasperoni C., Gasperoni P. Subdermal liposuction: long-term experience. *Clin Plast Surg* 2006; 33: 63-73, vi. doi:10.1016/j.cps.2005.08.006
163. Bolivar de Souza Pinto E., Erazo I. Pj, Prado Filho F. S. et al. Superficial liposuction. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20: 111-122. doi:10.1007/bf02275529
164. Dixit V. V., Wagh M. S. Unfavourable outcomes of liposuction and their management. *Indian J Plast Surg* 2013; 46: 377-392. doi:10.4103/0970-0358.118617
165. Scharrer I. Chirurgische Eingriffe bei Hämophilen und Patienten mit von-Willebrand-Syndrom. *Hamostaseologie* 2000; 20: 93-98
166. Schneppenheim Reinhard. The evolving classification of von Willebrand disease. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2005; 16 Suppl 1: S3-S10. doi:10.1097/01.mbc.0000167656.77520.bb
167. Kitchens C. S. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2607-2611. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01552.x
168. Lillicrap D., Nair S. C., Srivastava A. et al. Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 3: 68-75. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01279.x
169. Guyuron B., Zarandy S., Tirgan A. von Willebrand's disease and plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 351-355. doi:10.1097/00000637-199404000-00004
170. Nichols W. L., Hultin M. B., James A. H. et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood

- Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14: 171-232. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
171. Franchini M. Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfus* 2008; 6 Suppl 2: 33-38. doi:10.2450/2008.0035-08
172. Mannucci P. M. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-253. doi:10.1056/nejm1998072333390407
173. Miesbach W., Berntorp E. Von Willebrand disease - the 'Dos' and 'Don'ts' in surgery. *Eur J Haematol* 2017; 98: 121-127. doi:10.1111/ejh.12809
174. Tuohy E., Litt E., Alikhan R. Treatment of patients with von Willebrand disease. *J Blood Med* 2011; 2: 49-57. doi:10.2147/jbm.s9890
175. G-BA. Erprobungsstudie soll offene Frage des Nutzens der Liposuktion bei Lipödem beantworten: G-BA beauftragt wissenschaftliche Institution mit Studienbegleitung. 2019; Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-795/12_2019-04-18_Vergabe%20uwl_Liposuktion.pdf
176. Szolnoky G., Borsos B., Barsony K. et al. Complete decongestive physiotherapy with and without pneumatic compression for treatment of lipedema: a pilot study. *Lymphology* 2008; 41: 40-44
177. Szolnoky G., Nagy N., Kovacs R. K. et al. Complex decongestive physiotherapy decreases capillary fragility in lipedema. *Lymphology* 2008; 41: 161-166
178. Földi E., Földi M. Lipedema. In *Textbook of Lymphology: for Physicians and Lymphedema Therapists*. Munich, Germany: Elsevier Health Sciences; 2005: 417-427
179. Deri G., Weissleder H. Vergleichende prä- und posttherapeutische Volumenmessungen in Beinsegmenten beim Lipödem. *Lymph Forsch* 1997; 1: 35-37
180. Szolnoky G., Varga E., Varga M. et al. Lymphedema treatment decreases pain intensity in lipedema. *Lymphology* 2011; 44: 178-182
181. Reich-Schupke S., Mohren E., Stucker M. Survey on the diagnostics and therapy of patients with lymphedema and lipedema. *Hautarzt* 2018; 69: 471-477. doi:10.1007/s00105-018-4151-4
182. Warren A. G., Janz B. A., Borud L. J. et al. Evaluation and management of the fat leg syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 9e-15e. doi:10.1097/01.prs.0000244909.82805.dc
183. Keith L., Seo C. A., Rowsemitt C. et al. Ketogenic Diet as a Potential Intervention for Lipedema. *Med Hypotheses* 2020. doi:10.1016/j.mehy.2020.110435: 110435. doi:10.1016/j.mehy.2020.110435
184. Roberto Cannataro., Cione Erika. Lipedema and Nutrition: What's the Link? *Acta Scientific Nutritional Health* 2020; 4: 86-89

185. Coetzee Oscar, Filatov Dana. Lipidema and Lymphedema: the "Leaky Lymph," Weight Loss Resistance and the Intestinal Permeability Connection. *EC Nutrition* 2017; 11: 233-243
186. Rudkin G. H., Miller T. A. Lipedema: a clinical entity distinct from lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 841-847; discussion 848-849
187. Sattler G., Hasche E., Rapprich S. et al. Neue operative Behandlungsmöglichkeiten bei benignen Fettgewebserkrankungen. *Zeitschrift für Hautkrankheiten H+G* 1997; 8: 579-582
188. Hanke C. W., Coleman W. P., 3rd. Morbidity and mortality related to liposuction. Questions and answers. *Dermatol Clin* 1999; 17: 899-902, viii
189. Markman B., Barton F. E., Jr. Anatomy of the subcutaneous tissue of the trunk and lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 248-254
190. Nakajima H., Imanishi N., Minabe T. et al. Anatomical study of subcutaneous adipofascial tissue: a concept of the protective adipofascial system (PAFS) and lubricant adipofascial system (LAFS). *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; 38: 261-266. doi:10.1080/02844310410029543
191. Herlin C., Chica-Rosa A., Subsol G. et al. Three-dimensional study of the skin/subcutaneous complex using in vivo whole body 3T MRI: review of the literature and confirmation of a generic pattern of organization. *Surgical and radiologic anatomy* 2015; 37: 731-741. doi:10.1007/s00276-014-1409-0
192. Ghods M. Straffungsoperationen im Rahmen der Lipödembehandlung. *Vasomed* 2019; 31: 264-266
193. Peprah K., MacDougall D. Liposuction for the Treatment of Lipedema: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa ON: 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2019
194. Brorson H. Liposuction normalizes - in contrast to other therapies - lymphedema-induced adipose tissue hypertrophy. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2012; 44: 348-354. doi:10.1055/s-0032-1323749
195. Brorson H. From lymph to fat: liposuction as a treatment for complete reduction of lymphedema. *Int J Low Extrem Wounds* 2012; 11: 10-19. doi:10.1177/1534734612438550
196. Groot W. Adaptation and scale of reference bias in self-assessments of quality of life. *J Health Econ* 2000; 19: 403-420. doi:10.1016/s0167-6296(99)00037-5
197. Idler E. L. Age differences in self-assessments of health: age changes, cohort differences, or survivorship? *J Gerontol* 1993; 48: S289-300. doi:10.1093/geronj/48.6.s289

198. Smidt T. Lipoedema survey. 2015; Im Internet: <http://www.tilysmidt.nl/Endresult%20WorldwideLipedemaSurvey2015byTillySmidt.pdf>
199. Busch M. A., Maske U. E., Ryl L. et al. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 733-739. doi:10.1007/s00103-013-1688-3
200. Jacobi F., Wittchen H. U., Holting C. et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34: 597-611. doi:10.1017/s0033291703001399
201. Wittchen H. U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
202. Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003; 289: 3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
203. Luppino F. S., de Wit L. M., Bouvy P. F. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
204. Hach I., Ruhl U. E., Klose M. et al. Obesity and the risk for mental disorders in a representative German adult sample. *Eur J Public Health* 2007; 17: 297-305. doi:10.1093/eurpub/ckl227
205. Vanderpump M. P. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99: 39-51. doi:10.1093/bmb/ldr030
206. Sanyal D., Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 554-557. doi:10.4103/2230-8210.183454
207. Radtke A., Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache* 2009; 49: 79-89. doi:10.1111/j.1526-4610.2008.01263.x
208. Bigal Marcelo E., Liberman Joshua N., Lipton Richard B. Obesity and migraine. A population study 2006; 66: 545-550. doi:10.1212/01.wnl.0000197218.05284.82
209. Kenkel J. M., Lipschitz A. H., Luby M. et al. Hemodynamic physiology and thermoregulation in liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 503-513; discussion 514-505
210. Karmo F. R., Milan M. F., Silbergleit A. Blood loss in major liposuction procedures: a comparison study using suction-assisted versus ultrasonically assisted lipoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 241-247; discussion 248-249

211. Samdal F., Amland P. F., Bugge J. F. Blood loss during liposuction using the tumescent technique. *Aesthetic Plast Surg* 1994; 18: 157-160
212. Dhama L. D., Agarwal M. Safe total corporal contouring with large-volume liposuction for the obese patient. *Aesthetic Plast Surg* 2006; 30: 574-588. doi:10.1007/s00266-006-0050-7
213. Vivek K., Amiti S., Shivshankar S. et al. Electrolyte and Haemogram changes post large volume liposuction comparing two different tumescent solutions. *Indian J Plast Surg* 2014; 47: 386-393. doi:10.4103/0970-0358.146604
214. Alegria Peren P., Barba Gomez J., Guerrero-Santos J. Total corporal contouring with megaliposuction (120 consecutive cases). *Aesthetic Plast Surg* 1999; 23: 93-100
215. Lipschitz A. H., Kenkel J. M., Luby M. et al. Electrolyte and plasma enzyme analyses during large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 766-775; discussion 776-767
216. Trott S. A., Beran S. J., Rohrich R. J. et al. Safety considerations and fluid resuscitation in liposuction: an analysis of 53 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 2220-2229
217. Mendez B. M., Coleman J. E., Kenkel J. M. Optimizing Patient Outcomes and Safety With Liposuction. *Aesthet Surg J* 2018. doi:10.1093/asj/sjy151. doi:10.1093/asj/sjy151
218. Rohrich R. J., Leedy J. E., Swamy R. et al. Fluid resuscitation in liposuction: a retrospective review of 89 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 431-435. doi:10.1097/01.prs.0000201477.30002.ce
219. Hoffmann J. N., Fertmann J. P., Baumeister R. G. et al. Tumescent and dry liposuction of lower extremities: differences in lymph vessel injury. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 718-724; discussion 725-716. doi:10.1097/01.prs.0000101506.84361.c9
220. Schmeller W., Tronnier M., Kaiserling E. Lymphgefäßschädigung durch Liposuktion? Eine immunhistologische Untersuchung. *LymphForsch* 2006; 10: 80-84
221. Frick A., Hoffmann J. N., Baumeister R. G. et al. Liposuction technique and lymphatic lesions in lower legs: anatomic study to reduce risks. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 1868-1875
222. Luxembourg Beate, Krause Manuela, Lindhoff-Last Edelgard. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl* 2009; 104: 1489-1497
223. Miesbach W., Berntorp E. Interaction between VWF and FVIII in treating VWD. *Eur J Haematol* 2015; 95: 449-454. doi:10.1111/ejh.12514
224. [Anonym]. Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Cmaj* 1995; 153: 19-25

225. Federici A. B., Castaman G., Mannucci P. M. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607-621. doi:10.1046/j.1365-2516.2002.00672.x
226. Dunn A. L., Powers J. R., Ribeiro M. J. et al. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemophilia* 2000; 6: 11-14. doi:10.1046/j.1365-2516.2000.00367.x
227. Lethagen S., Frick K., Sterner G. Antidiuretic effect of desmopressin given in hemostatic dosages to healthy volunteers. *Am J Hematol* 1998; 57: 153-159. doi:10.1002/(sici)1096-8652(199802)57:2<153::aid-ajh11>3.0.co;2-d
228. Smith T. J., Gill J. C., Ambruso D. R. et al. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989; 31: 199-202. doi:10.1002/ajh.2830310310
229. Borel-Derlon A., Federici A. B., Roussel-Robert V. et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1115-1124. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02562.x
230. Lethagen S., Kyrle P. A., Castaman G. et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1420-1430. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02588.x
231. Federici A. B., Sacco R., Stabile F. et al. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000; 6: 71-77. doi:10.1046/j.1365-2516.2000.00370.x
232. Mannucci P. M. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 683-694. doi:10.1056/NEJMra040403
233. Motamedi Melodi, Herold Christian, Allert Sixtus. Kostenübernahmen beim Lipödem – was ist zu beachten? *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2019; 51: 139-143. doi:10.1055/a-0826-4844
234. Heck F. C., Witte T. Standards in der Lipödem-Chirurgie. *CHAZ* 2018; 19: 320-325
235. Rugeri L., Ashrani A. A., Nichols W. L. et al. A single-centre study of haemostatic outcomes of joint replacement in von Willebrand disease and control patients and an analysis of the literature. *Haemophilia* 2016; 22: 934-942. doi:10.1111/hae.13027
236. Wu X. D., Xiao P. C., Zhu Z. L. et al. The necessity of routine postoperative laboratory tests in enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: A retrospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15513. doi:10.1097/md.00000000000015513

237. Bertsch T., Erbacher G., Corda D. et al. Lipoedema – myths and facts, Part 5. *Phlebologie* 2020; 49: 31-50. doi:10.1055/a-1012-7670
238. Crescenzi R., Marton A., Donahue P. M. C. et al. Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 310-317. doi:10.1002/oby.22090

9 Anhang

9.1 Druckversionen Originalarbeit: Arch Plast Surg 2017

Dadras M, Mallinger P, Corterier CC, Theodosiadi S, Ghods M. Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. Arch Plast Surg 2017; 44: 324-331. doi:10.5999/aps.2017.44.4.324

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.2 Druckversionen Originalarbeit: Vasomed 2017

Ghods M. Tipps und Tricks bei der operativen Versorgung von Lipödem-Patienten. Vasomed 2017; 29: 280-284

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.3 Druckversionen Originalarbeit: Handchir Mikrochir Plast Chir 2018

Ghods M, Kruppa P. Surgical treatment of lipoedema. Handchir Mikrochir Plast Chir 2018; 50: 400-411. doi:10.1055/a-0767-6808

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.4 Druckversionen Originalarbeit: Vasomed 2019

Ghods M. Straffungsoperationen im Rahmen der Lipödembehandlung. Vasomed 2019; 31: 264-266

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.5 Druckversionen Originalarbeit: derm (Praktische Dermatologie) 2020

Ghods M, Georgiou I, Kruppa P. Aktueller Stand der chirurgischen Behandlung des Lipödems. derm (Praktische Dermatologie). 2020, 26(4):340-350.

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.6 Druckversionen Originalarbeit: Dtsch Arztebl Int 2020

Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M: Lipedema – pathogenesis, diagnosis and treatment options. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 396-403. doi: 10.3238/arztebl.2020.0396

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.7 Druckversionen Originalarbeit: Aesthetic Plast Surg 2020

Georgiou I, Kruppa P, Schmidt J, Ghods M. Liposuction for Lipedema: Functional Therapy or Aesthetic Procedure? Aesthetic Plast Surg. 2020 Aug 12. doi: 10.1007/s00266-020-01910-z.

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.8 Druckversionen Originalarbeit: Dermatol Ther 2020

Ghods M, Georgiou I, Schmidt J, Kruppa P. Disease progression and comorbidities in lipedema patients – a 10-year retrospective analysis. Dermatol. Ther. 2020, 33(6):e14534. doi: 10.1111/dth.14534.

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.9 Druckversionen Originalarbeit: Plast Reconstr Surg 2022

Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, Ghods M. A 10-Year Retrospective before-and-after Study of Lipedema Surgery: Patient-Reported Lipedema-Associated Symptom Improvement after Multistage Liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2022; Epub ahead of print. doi: 10.1097/PRS.0000000000008880.

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.

9.10 Druckversionen Originalarbeit: Clin Hemorheol Microcirc 2021

Schmidt J, Kruppa P, Georgiou I, Ghods M. Large volume liposuction in lipedema patients with von Willebrand disease: A multidisciplinary algorithm for diagnosis and treatment. Clin Hemorheol Microcirc 2021; 78(3):311-324.: doi: 10.3233/CH21-201063.

Die Druckversion der Originalarbeit ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht Teil der Onlineveröffentlichung der Habilitationsschrift.